Série B, N° 12
N° d'ordre : 29

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Michel KERFANTO
Maître-Assistant
à la Faculté des Sciences de Rennes

●

1re THÈSE : Contribution a l'étude de l'action de la morpholine sur les dérivés halogénés. Nouvelle méthode d'hydrolyse des dérivés gem-dihalogénés « aldéhydiques ».

2e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 5 Novembre 1962
devant la Commission d'examen

M. J. VÈNE ..... *Président*
MM. Ch. PRÉVOST .....
E. LEVAS ..... *Examinateurs*
D. PELTIER .....

●

IMPRIMERIE BECDELIÈVRE
RENNES
1962

Série B, N° 12
N° d'ordre : 29

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Michel KERFANTO
Maître-Assistant
à la Faculté des Sciences de Rennes

●

1re THÈSE : Contribution a l'étude de l'action de la morpholine sur les dérivés halogénés. Nouvelle méthode d'hydrolyse des dérivés gem-dihalogénés « aldéhydiques ».

2e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 5 Novembre 1962
devant la Commission d'examen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

M. J. VÈNE ..... *Président*
MM. Ch. PRÉVOST .....
E. LEVAS ..... } *Examinateurs*
D. PELTIER .....

●

IMPRIMERIE BECDELIÈVRE
RENNES
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0007

UNIVERSITÉ DE RENNES

FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen	M. MARTIN.
Assesseurs	M. VILLERET, M. MAILLET.
Doyens Honoraires	MM. BOUZAT, MILON, TRÉHIN, SCHMITT, LE MOAL.
Professeurs Honoraires	MM. BOUZAT, CONDUCHÉ, ANTOINE, FREYMANN, ROHMER, TRÉHIN.
Maître de Conférences Honoraire ..	M. MÉNEZ.

PROFESSEURS TITULAIRES

Mlle CHARPENTIER Marie	Sciences Mathématiques
M. GLAESER Georges	
M. GUÉRINDON Jean	
Mlle LIBERMANN Paulette	
M. MARTIN Yves	
M. LE BOT Jean	Sciences Physiques
M. LE MONTAGNER Serge	
M. MÉVEL Jean-Yves	
M. MONOD-HERZEN Gabriel	
M. VACHER Michel	
M. VIGNERON Léopold	
M. ROBIN Stéphane	
M. CARRIÉ Robert ..... (Chargé d'enseignement)	Sciences Chimiques
M. LEVAS Emile	
M. PELTIER Daniel	
M. PRIGENT Jacques	
M. SALMON-LEGAGNEUR François	
M. VALLET Pierre	
M. VÈNE Jean	
M. MAILLET Pierre	Sciences Biologiques
M. POISSON Raymond	
M. RICHARD Gaston	
M. HAGÈNE Philippe	
M. NICOLLON DES ABBAYES Henri ...	
M. VILLERET Serge	
M. MILON Yves	Sciences de la Terre
Mlle RENAUD	

MAITRES DE CONFÉRENCES

M. BENZECRI Jean-Paul	Sciences Mathématiques
M. BOCLÉ Jean	
Mme BENZECRI née LEROY	
(Chargé d'enseignement)	
Mlle DELAVAULT Huguette	
M. MÉTIVIER Michel	
(Chargé d'enseignement)	
M. RIGUET Jacques	
M. QUERRÉ Julien	
(Chargé d'enseignement)	
M. GALATRY Louis	Sciences Physiques
M. MEINNEL Jean	
Mme ODIOT Simone	
Mme ROBIN née SALOMOND	
M. JOHANNIN Pierre	
Mme JOHANNIN Andrée	
M. LANG Jean	Sciences Chimiques
M. FOUCAUD André	
M. GUÉRILLOT Claude	
M. ALLEGRET Paul	Sciences Biologiques
M. BOISTEL Jacques	
M. RAZET Pierre	
M. CLAUSTRES Georges	
Mlle GOAS Marie	
Mlle DURAND Suzanne	Sciences de la Terre
M. PHILIPPOT André	

Secrétaire Principal de la Faculté ..... M. BOURDIGUEL Robert

A LA MEMOIRÉ DE MON PERE

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur J. VENE

Directeur de l'E.N.S.C.R.

Hommage de ma profonde gratitude.

A MA MERE

A MA FEMME

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION DE LA MORPHOLINE SUR LES DERIVES HALOGENES

NOUVELLE METHODE D'HYDROLYSE DES DERIVES GEM-DIHALOGENES « ALDEHYDIQUES »

INTRODUCTION

La transformation des dérivés gem-dihalogénés « aldéhydiques (*) en aldéhydes peut être réalisée à l'aide de méthodes extrêmement variées. Dans la transformation directe, on utilise souvent l'action de l'eau, soit seule, soit en présence de composés réagissant sur l'hydracide libéré ou jouant un rôle catalytique :

$$R - CHX_2 + H_2O \longrightarrow R - CHO + 2\,HX$$

C'est ainsi que l'on se sert d'oxydes ou de carbonates métalliques. Certains chercheurs effectuent l'hydrolyse en milieu acide en présence de sels de fer.

R. Anschutz réalise la transformation directe en milieu anhydre à l'aide de l'acide oxalique [2] ; d'autres auteurs utilisent l'acide borique [3].

La transformation est parfois effectuée par des voies indirectes, par exemple par la voie des acétals ; ces derniers sont ensuite hydrolysés en aldhéhydes correspondants.

En tout premier lieu, il convient de remarquer que cette hydrolyse ne revêt pas toujours la même difficulté. Ainsi, le diméthoxy-6, 7 chlorobromométhyl-4 bromo-3 phtalide est hydrolysé par l'eau à l'ébullition, alors que l'hydrolyse des gem-dihalogénés aliphatiques se révèle souvent très pénible.

(*) Les composés gem-dihalogénés « aldéhydiques » sont les composés comportant deux atomes d'halogènes et un atome d'hydrogène sur un même carbone. (Voir réf. [1].)

L'influence des groupes voisins sur la facilité de réaction est très importante, tant au point de vue stérique qu'au point de vue électronique. Ainsi, le chlorure de *p*-hydroxy benzylidène s'hydrolyse par court chauffage avec l'eau, alors que les chlorures de benzylidène deux fois substitués en position *ortho* sont extrêmement difficiles à transformer en benzaldéhydes.

D'autre part, la fragilité de l'aldéhyde que l'on cherche à obtenir peut interdire l'utilisation de méthodes favorisant des réactions secondaires, en particulier les condensations.

Thiele et Günther [4] utilisent une solution hydroalcoolique d'oxalate de potassium pour hydrolyser l'$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tétrabromo *o*-xylène ; la réaction est pratiquement complète au bout de quarante heures. Par contre, on ne peut par cette méthode hydrolyser l'$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tétrabromo nitro-4 *o*-xylène : au bout de huit jours, on n'obtient que des traces d'aldéhyde mêlées à des produits de condensation. Nous avons donc recherché une méthode d'hydrolyse permettant de réaliser la réaction à température peu élevée, évitant si possible les milieux aqueux basiques.

Nous avons fait réagir les dérivés gem-dihalogénés sur une base secondaire anhydre, notre choix s'étant porté sur la morpholine. Nous obtenons un composé gem-di(N-aminé) qui, par hydrolyse acide, nous fournit dans la plupart des cas l'aldéhyde avec un bon rendement. Nous avons étendu la méthode à des composés variés, et la réaction s'avère assez générale. En particulier, nous avons préparé quelques nouveaux *o*-phtalaldéhydes, dont nous avons étudié très succinctement certaines propriétés.

Pour contrôler et étudier la réaction, nous avons d'abord utilisé le fait que l'halogénure de morpholinium précipite dans le mélange réactionnel, ce qui permet un dosage macrométrique aisé de l'halogène par mesure pondérale. Ceci nous a incité à étudier d'abord la réaction sur des composés monohalogénés, d'obtention plus aisée que les gem-dihalogénés : nous avons obtenu quelques nouvelles morpholines N-substituées, dont nous avons préparé certains composés de caractérisation.

Enfin, chaque fois que cela nous a été utile, nous avons procédé à des mesures physico-chimiques, ou bien nous avons considéré le mécanisme réactionnel.

Notre travail sera divisé de la façon suivante :

Première partie : Généralités sur la réaction de la morpholine sur les composés halogénés ; mesure pondérale de l'halogène.

Deuxième partie : Action de la morpholine sur les dérivés monohalogénés ; synthèse de morpholines N-substituées.

Troisième partie : Action de la morpholine sur les dérivés gem-dihalogénés aldéhydiques ; synthèse d'aldéhydes. Etude sommaire de nouveaux *o*-phtalaldéhydes substitués. Essais sur l'utilisation de dérivés gem-di(N-morpholinés) au lieu d'aldéhydes dans certaines réactions de condensation.

Quatrième partie : Considérations sur la réaction de la morpholine sur les dérivés halogénés. Mesures cinétiques.

Nos recherches ont été effectuées au laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Rennes, dirigé par M. le Professeur J. Vène, directeur de l'E.N.S.C.R. Qu'il nous soit permis d'exprimer à notre Maître l'hommage de notre profonde reconnaissance pour la bienveillante sollicitude qu'il nous a toujours témoignée, et pour les conseils éclairés qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Que M. Prévost, Professeur à la Sorbonne, à l'Ecole Normale Supérieure et à l'Ecole Centrale, veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance pour le bienveillant accueil qu'il nous a réservé.

Nous tenons à remercier bien vivement M. le Professeur Levas, dont les encouragements et les précieux conseils nous ont été d'un grand secours. Nous le prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

Que M. le Professeur Peltier, Directeur du Collège Scientifique Universitaire de Brest, qui ne nous a ménagé ni ses conseils, ni le concours de son laboratoire, veuille bien accepter ici l'expression de notre profonde gratitude.

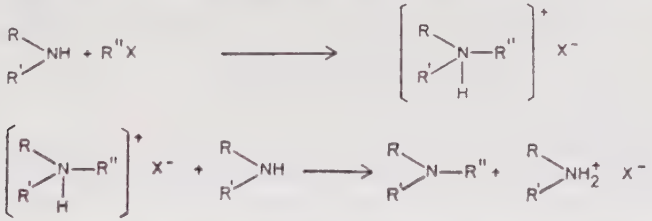
Nous ne saurions oublier l'aide de l'excellente équipe du laboratoire de Chimie Organique. Nous devons remercier tout particulièrement notre ami, M. Guérillot, Maître de Conférences à la Faculté, avec qui nous avons eu des entretiens fréquents et toujours fructueux. Que tous veuillent bien croire à notre vive reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

GENERALITES SUR LA REACTION DE LA MORPHOLINE SUR LES DERIVES HALOGENES. MESURE PONDERALE DE L'HALOGENE

A) GÉNÉRALITÉS

Une amine secondaire réagit sur de nombreux composés halogénés suivant les réactions de principe (réaction d'Hofmann) :

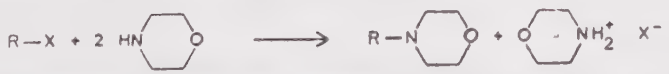


L'utilisation d'un excès d'amine permet d'éviter la formation d'un halogénure d'ammonium quaternaire.

La morpholine a été choisie de préférence à toute autre amine secondaire, car c'est un produit commercial de prix relativement peu élevé.

Base organique de force moyenne, $pK_a = 8{,}7$ (aniline $pK_a = 4{,}6$; pipéridine $pK_a = 11{,}1$), c'est un excellent solvant ; elle est soluble dans l'eau en toutes proportions.

La réaction de la morpholine sur un composé halogéné peut s'exprimer par l'équation globale (*) :



(*) Cette réaction peut être concurrencée par une réaction dans laquelle il y a départ d'une molécule d'acide halohydrique avec formation de double liaison. Nous ne considérons ici que la réaction ci-dessus, qui est de loin la plus générale, comme nous pourrons le voir plus loin.

La facilité plus ou moins grande de cette réaction doit dépendre de plusieurs facteurs : nature de l'halogène, effets stérique et électronique du radical R. Nous en discuterons au cours de la quatrième partie.

B) PRINCIPE DE LA MANIPULATION

On dissout le composé halogéné dans un excès de morpholine du commerce. Dans le cas de certains dérivés gem-dihalogénés, on devra utiliser de la morpholine rigoureusement anhydre pour ne pas nuire au rendement. Pour la dessécher, on la laisse plusieurs jours sur de la driérite (*) en grains, puis elle est distillée sur potasse ou sur alumine. D'autre part, on aura toujours intérêt, surtout dans le cas des composés gem-dihalogénés, à utiliser de la morpholine préalablement désoxygénée par un courant d'azote passant pendant une quinzaine de minutes.

La solution de dérivé halogéné dans la morpholine doit être préparée à une température telle que l'on ne risque pas un gros échauffement. On fait donc un essai préliminaire sur une faible quantité de produit. Lorsque la réaction est trop violente dans l'amine pure, le composé halogéné est dissous dans un solvant organique anhydre, et la morpholine est diluée à l'aide de ce même solvant.

La solution est mise dans un Erlenmeyer surmonté d'un réfrigérant, et placé dans une enceinte reposant sur un agitateur magnétique chauffant. Suivant la réactivité du composé (**), l'enceinte est gardée à une température pouvant varier de — 5 à 100 °C. Dans le cas de composés très peu réactifs, la solution peut être chauffée directement jusqu'à l'ébullition.

Dès que la morpholine est saturée d'halogénure de morpholinium, ce dernier précipite. Ce fait va nous permettre de vérifier la nature et la quantité de l'halogène ayant participé à la réaction.

C) MESURE PONDÉRALE DE LA QUANTITÉ D'HALOGÉNURE PRÉCIPITÉ

Lorsque la réaction est supposée terminée, — ce que l'on peut constater de façon sommaire en considérant la facilité avec laquelle l'halogénure se décante, et le fait que la solution qui le surmonte ne se trouble plus —, on arrête l'agitation. Le mélange hétérogène est jeté sur un filtre à verre fritté. Les résidus d'halogénure sont entraînés sur le filtre à l'aide d'un solvant organique anhydre. Dans le cas des

(*) La driérite est une forme poreuse de sulfate de calcium anhydre, préparée par déshydratation du gypse broyé.

(**) D'une manière générale, dans ce mémoire, nous considérerons la morpholine comme le réactif, et le dérivé halogéné, composé dont on parle ici, comme le substrat.

composés monohalogénés, l'éther s'est révélé être le solvant idéal, car il dissout très bien les morpholines N-substituées, et ne dissout pratiquement pas les halogénures. Les composés aldhéhydiques nous ont par contre posé des problèmes de solvant que nous n'avons pas toujours résolus de façon satisfaisante.

Lorsque l'halogénure a été lavé à plusieurs reprises, il est desséché, puis pesé. On vérifie ensuite son point de fusion.

Pour évaluer l'erreur faite dans la mesure par suite de la dissolution possible de l'halogénure de morpholinium dans le solvant, nous avons mesuré la solubilité du composé dans la morpholine, l'éther, l'acétate d'éthyle, et les mélanges morpholine-éther et morpholine-acétate d'éthyle.

Pour réaliser cette mesure, nous procédons de la manière suivante : nous mettons dans un ballon une quantité que nous savons être excessive, à la suite d'une mesure préliminaire, d'halogénure dans 50 cm^3 de solvant. Nous plongeons le ballon dans un bain-marie pendant quelques instants, à une température nettement supérieure à celle de la mesure, puis nous mettons le ballon dans un thermostat à la température de mesure pendant six heures. Au bout de ce temps, nous faisons une prise de 40 cm^3 de la solution décantée, et nous évaporons le solvant. Le résidu est pesé.

Nos résultats sont résumés dans le tableau I ci-dessous.

TABLEAU I (*)

Température / Solvant (40 cm^3)	17° C			35° C		
	Cl^-	Br^-	I^-	Cl^-	Br^-	I^-
(I) Morpholine	650	175	125	710	210	130
(II) Morpholine+acétate d'éthyle**	230	145	120	210	145	115
(III) Acétate d'éthyle	20	13	10	21	15	14
(IV) Morpholine + éther **	37	18	17	—	—	—
(V) Ether	16	11	9	—	—	—

* Ces mesures nous donnent la solubilité en milligrammes pour 40 cm^3. La précision obtenue dépend de l'halogénure considéré. Dans le cas du chlorure et du bromure, nous pouvons admettre le maximum suivant de l'erreur absolue : ± 5 mg pour les solvants (I) et (II) ; ± 1 mg pour les autres solvants. La précision est d'environ deux fois moindre dans le cas de l'iodure, composé très hygroscopique.

** Les solutions mixtes sont préparées par mélange de volumes égaux.

En consultant ce tableau, nous constatons que, d'une façon générale, tous les solvants envisagés ont un pouvoir dissolvant qui varie dans le même ordre en fonction de l'halogénure, c'est-à-dire :

$$Cl^- >> Br^- > I^-.$$

D'autre part, la morpholine dissout les sels considérés beaucoup plus facilement que ne le font l'éther et l'acétate d'éthyle.

Il apparaît donc que, pour diminuer la solubilité, nous aurons intérêt à ajouter de l'éther ou de l'acétate d'éthyle au mélange avant de filtrer. Malheureusement, il s'avère que ces deux solvants dissolvent parfois moins bien les composés gem-di(N-morpholinés) que ne le fait la morpholine elle-même, et seule une expérience préliminaire permettra de savoir si on a intérêt à ajouter un de ces solvants.

Le tableau II ci-dessous fournit les résultats de quelques mesures pondérales de l'halogénure précipité. Parfois la mesure n'a pas été possible : ainsi l'α,α-di(N-morpholino) *p*-nitro toluène est très peu soluble, non seulement dans l'éther et l'acétate d'éthyle, mais également dans la morpholine, si bien qu'il nous a été impossible de réaliser de façon satisfaisante la séparation du composé gem-dimorpholiné et de l'halogénure. D'autres solvants essayés, notamment l'alcool et l'acétone, ont l'inconvénient de dissoudre une fraction non négligeable d'halogénure par rapport à la fraction dissoute du composé.

TABLEAU II

Composé halogéné	Quantité de départ (en moles)	Masse d'halogénure		Ecart en %	
		prévue	recueillie	(sans correct.)	(avec correct.)
CH_3I	1	215	211	1,9	1,6
C_2H_5Br	1	168	164	2,1	1,8
$CH_2OH\text{-}CH_2Br$	1/4	42	41	2,4	1,5
$CH_2OH\text{-}CHOH\text{-}CH_2Cl$	1/4	30,7	29,2	4,9	0,6
$C_6H_5\text{-}CH_2Br$	1/10	16,8	16,3	2,9	1,4
$H_5C_2\ O_2C\text{-}CHBr_2$	1/4	84	82,9	1,3	0,3
$C_6H_5\text{-}CO\text{-}CHBr_2$	1/10	33,6	32,7	2,6	0,6
$C_6H_5\text{-}CHCl_2$	1/10	24,7	23,3	5,7	0,4

d) UTILISATION DE LA MESURE PONDÉRALE DE L'HALOGÉNURE

Si nous considérons le tableau II, nous constatons que la masse d'halogénure recueillie est inférieure à la masse prévue d'une quantité ne représentant qu'un faible pourcentage, généralement moins de 3 %. D'autre part, les mesures de solubilité exposées dans le tableau I permettent d'apporter certains correctifs aux nombres obtenus par pesée, surtout dans le cas des chlorures. Ainsi dans la réaction du chlorure de benzylidène sur la morpholine, la correction permet de considérer la masse de chlorure obtenue comme étant de 23,3 + 1,1 = 24,4 g ; l'écart par rapport à la masse attendue passe de 5,7 à 1,2 %.

La dernière colonne du tableau II contient les écarts trouvés après correction. D'une façon générale, on obtient des résultats quantitatifs avec une erreur relative maximum de 2 %.

Les mesures faites nous ont permis :

— De vérifier si la réaction a été totale.

— De connaître la nature et le nombre des halogènes ayant été minéralisés.

— D'avoir, dans le cas de composés aminés difficilement séparables de l'halogénure, des renseignements immédiats sur la solubilité du composé et sur sa position : dans la morpholine (filtrat), ou mêlé au précipité d'halogénure (sur le filtre).

REMARQUE. — Il est évident qu'une des conditions essentielles de la validité de la mesure est la pureté des composés halogénés utilisés. En général, une distillation ou une recristallisation est nécessaire avant de procéder à l'expérience. Mais cette condition revêt souvent une autre importance : l'utilisation de composés halogénés de pureté relative peut conduire à la formation de produits indéterminés lors de la réaction. On s'en aperçoit par l'apparition d'une coloration anormale, et par la formation de composés de condensation lors de l'hydrolyse chlorhydrique dans le cas des composés gem-dihalogénés (cas de la préparation du phénylglyoxal par exemple).

e) EXPÉRIENCES

Nous avons réalisé de nombreuses expériences sur des composés halogénés variés. Dans le tableau III de la page 20, nous résumons les conditions expérimentales qui, à la suite de manipulations préliminaires, nous ont été imposées par la facilité plus ou moins grande de la réaction.

Ces données expérimentales seront utilisées au cours de la discussion de la quatrième partie.

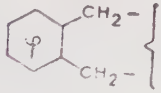
TABLEAU III

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES DES RÉACTIONS

A — *Composés monohalogénés*

N° d'ordre	R	X	RX (*)	Solvant éventuel	Morpholine (*)	t° (**)
1	CH_3-	I	1	éther	2,5	0°C
2	C_2H_5-	Cl	1	—	2,5	t° amb.
3	C_2H_5-	Br	1	éther	2,5	0°
4	C_2H_5-	I	1	éther	2,5	0°
5	nC_3H_7-	Br	1	—	2,5	0°
6	$(CH_3)_2CH$-	Br	1	—	2,6	t° amb.
7	nC_4H_9-	Br	1	—	2,6	0°
8	$(CH_3)_2CH$-CH_2-	Br	1	—	2,6	t° amb.
9	C_2H_5-$CH(CH_3)$-	Br	1/3	—	0,9	50°
10	$(CH_3)_3C$-	Br	1/3	—	0,9	50°
11	nC_5H_{11}	Br	1/3	—	0,9	t° amb.
12	$(CH_3)_2CH$-CH_2-CH_2-	Br	1	—	2,5	50°
13	nC_7H_{15}-	Br	1/4	—	0,8	t° amb.
14	$nC_{12}H_{25}$-	Br	1/5	—	0,6	50°
15	$nC_{16}H_{33}$-	Br	1/10	—	0,6	100°
16	CH_2=CH-CH_2-	Cl	1/2	—	1,5	0°
17	CH_2=CH-CH_2-	Br	1/10	éther	0,8	0°
18	CH_3-CO-CH_2-	Cl	1/4	—	0,9	0°
19	HOH_2C-CH_2-	Br	1/4	—	1	0°
20	HOH_2C-CHOH-CH_2-	Cl	1/4	—	0,8	100°
21	H_5C_2-O_2C-CH_2-	Cl	1/5	—	0,6	5°
22	-H_2C-CH_2-	Cl	1/5	—	1,3	100°
23	-H_2C-CH_2-	Br	1/5	éther	1,2	0°
24	CH_3-CH(Br)-CH_2-	Br	1/10	—	0,7	70°
25	-H_2C-CH_2-CH_2-	Br	1/5	—	1,3	0°

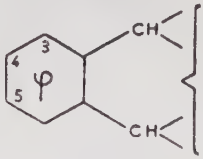
(*) Nombre de moles en réaction.

N° d'ordre	R	X	RX (*)	Solvant éventuel	Morpholine (*)	t° (**)
26	$-H_2C-CH_2-O-CH_2-CH_2-$	Cl	1/4	—	1,4	100°
27	C_6H_{11}-	Br	1/5	—	0,6	ébull.
28 ***	C_6H_5-	Br	1/5	—	0,6	ébull.
29 ***	C_6H_5-	I	1/10	—	0,4	ébull.
30	$C_6H_5-CH_2$-	Cl	1/5	—	1	t° amb.
31	$C_6H_5-CH_2$-	Br	1/10	—	0,6	0°
32	nitro-2 C_6H_4-	Cl	1/10	—	0,35	100°
33 ***	nitro-3 C_6H_4-	Cl	1/10	—	0,35	ébull.
34	nitro-4 C_6H_4-	Cl	1/10	—	0,35	100°
35	dinitro-2,4 C_6H_3-	F	1/50	benzène	0,1	— 5°
36	dinitro-2,4 C_6H_3-	Cl	1/5	benzène	0,6	0°
37	dinitro-2,4 C_6H_3-	Br	1/40	benzène	0,15	0°
38	dinitro-2,4 C_6H_3-	I	1/40	benzène	0,15	0°
39	$C_6H_5-CO-CH_2$-	Br	1/10	—	0,35	0°
40	CH_3-CO-	Cl	1/2	cyclohexane	1,4	— 5°
41	C_2H_5-CO-	Cl	1/4	cyclohexane	0,8	— 5°
42	C_6H_5-CO-	Cl	1/10	cyclohexane	0,35	— 5°
43	*o*-C_6H_4 ($-CO-$ .....; $-CO-$ .....)	Cl	1/10	cyclohexane	0,8	— 5°
44	*p*-C_6H_4 ($-CH_2-$ .....; $-CH_2-$ .....)	Br	1/20	éther	0,5	0°
45	 H	Br	1/4	éther	1,2	0°
46	*di*Br-4,5	Br	1/50	éther	0,2	0°
47	NO_2-4	Br	1/50	éther	0,2	0°

(**) Cette température est définie de la façon suivante : quand elle est inférieure à la température ambiante, elle représente la température à laquelle on a dû effectuer le mélange ; dans les autres cas, on a fait le mélange à la température ambiante, et le chiffre donné représente la température maximum atteinte.

(***) Cas où la réaction ne se produit pas.

B — *Composés Gem-dihalogénés*

R	X	R-CHX$_2$ (*)	Morpholine (*)	T° de la réaction
H_5C_2 O_2C-CH=	Br	1/4	2,3	0 à 25°C
NC-CH=	Br	1/5	2,5	0 à 30°
C_6H_5-CH=	Cl	1/10	0,8	90°
	Br	1/10	0,8	65°
p-NO_2 C_6H_4-CH=	Br	1/20	0,6	65°
C_6H_5-CO-CH=	Br	1/10	1,8	15 à 35°
 H	Br	1/25	1	60°
NO_2-4	Br	1/20	1,2	50°
Br-4	Br	1/20	1	55°
Cl-4	Br	1/20	1,5	50°
Cl-3	Br	1/20	1,5	100°
*di*Br-4,5	Br	1/40	0,8	50°

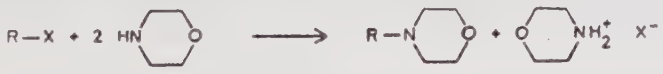
(*) Nombre de moles en réaction.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION DE LA MORPHOLINE SUR LES COMPOSES MONOHALOGENES

SYNTHESE DE MORPHOLINES N-SUBSTITUEES

Si l'on excepte le cas du bromure de tert-butyle, l'action de la morpholine sur les composés monohalogénés (*) nous a conduit à des morpholines N-substituées suivant la réaction globale :



La plupart des dérivés halogénés que nous avons utilisés pour cette réaction proviennent du commerce. D'autres composés halogénés ont été préparés par nos soins : certains déjà connus ont été synthétisés, soit suivant les méthodes de la littérature, soit par un autre procédé. Enfin, d'autres dérivés n'avaient à notre connaissance jamais été préparés : ce sont tous des composés bromés aromatiques juxtanucléaires.

Notre technique de bromation étant semblable dans le cas des monobromés et dans celui des gem-dibromés, nous ne l'exposerons qu'une fois, au cours de cette deuxième partie.

(*) Par composés monohalogénés, on entend ici des composés comportant un ou plusieurs atomes d'halogène, mais où chaque atome d'halogène est porté par un carbone différent.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DES DÉRIVÉS BROMÉS

A) — *Préparation des composés bromés aromatiques juxta-nucléaires*

Nous avons préparé ces produits par action directe du brome sur le carbure correspondant, en présence de lumière U.V. :

$$\varphi\text{-}CH_3 + Br_2 \longrightarrow \varphi\text{-}CH_2Br + HBr$$
$$\varphi\text{-}CH_2Br + Br_2 \longrightarrow \varphi\text{-}CHBr_2 + HBr$$

a) *Appareillage.*

Un ballon de quartz à deux tubulures est surmonté d'un double réfrigérant (longueur efficace 1 m) relié à deux flacons-laveurs à soude. Une des tubulures porte un puits thermométrique plongeant jusqu'à un cm du fond du ballon ; l'autre tubulure porte une ampoule à brome plongeant également presque jusqu'au fond du récipient.

Le ballon de quartz, à fond plat, d'une capacité de 500 cm^3, est placé sur un agitateur magnétique chauffant, par l'intermédiaire d'un manteau d'amiante en forme d'entonnoir, qui, tout en évitant de grosses pertes calorifiques, interdit le contact direct du ballon et de la platine de l'agitateur. On s'arrange pour que le fond du ballon soit à un ou deux mm de la platine. L'ensemble, qui ne comporte que des joints de verre rodé, est placé sous une hotte à fort tirage. La lumière U.V. est fournie par deux lampes : une lampe de Wood MAW 125 placée à 25 cm du ballon de quartz, et une lampe OZ 4 W mise le plus près possible du ballon. Le plus souvent, on se sert simultanément des deux lampes.

Remarque. — Une grosse difficulté de la synthèse des composés monobromés réside dans le fait que les produits obtenus sont extrêmement lacrymogènes, et certaines manipulations ultérieures, telles qu'extraction et recristallisation, peuvent nécessiter l'emploi d'un masque à gaz. Il semble heureusement que les effets irritants de ces produits ne soient pas cumulatifs. L'exposition au grand air suffit généralement à faire cesser l'irritation. Notons cependant qu'on ne doit pas laver les récipients ayant contenu ces composés à l'eau

chaude ; ceux-ci sont entraînés à la vapeur d'eau, et c'est dans ces conditions qu'ils montrent le maximum d'agressivité.

La plupart du temps, nous avons procédé à la destruction des résidus lacrymogènes par dissolution dans la morpholine impure récupérée lors d'expériences précédentes.

b) *Préparations.*

b 1. — *Bromure de* p-*nitro benzyle*

Le principe de notre méthode est identique à celui de Coleman et Honeywell [5a]. Par contre, la réalisation pratique de la réaction diffère notablement de celle de ces auteurs.

Dans le ballon de quartz, on fait fondre 68,5 g (M/2) de *p*-nitro toluène qu'on porte lentement à 120 °C environ. En six heures, on ajoute 84 g (1,05 M/2) de brome, en laissant la température monter à 140 °C au maximum. On éclaire encore pendant 30 minutes à 135 °C et on abandonne la solution à température ambiante pour la nuit. Le lendemain, le produit pris en masse est dissous dans du chloroforme chaud ; on traite la solution par du norite; on concentre le chloroforme qui, par refroidissement, laisse déposer des cristaux très fins, blanc mordoré, en aiguilles (40 g) fondant à 99 °C. Après concentration de la solution, on obtient finalement 65 g de produit (60 %), les dernières fractions étant moins pures.

b 2. — *α,α'-dibromo o-xylène*

Le dispositif expérimental mis à part, nous avons suivi la méthode de Perkin améliorée par Cope et Fenton [6]. Au lieu de reprendre le produit par l'éther de pétrole, nous le reprenons par l'éther anhydre dans lequel l'α,α'-dibromo *o*-xylène cristallise en prismes volumineux. Rendement : 55 % ; F = 92-93 °C.

b 3. — *α,α'-dibromo nitro-4 o-xylène*

Le nitro-4 *o*-xylène est préparé par nitration de l'*o*-xylène à l'aide d'une solution acétique d'acide nitrique fumant [7]. Les deux isomères obtenus sont séparés par utilisation successive d'entraînement à la vapeur d'eau, de distillation fractionnée, et de cristallisation fractionnée.

Dans le ballon de quartz, nous faisons fondre 50,3 g (M/3) de nitro-4 *o*-xylène (F = 29 °C) et la quantité de brome à ajouter est de 117 g (2,2 M/3). La décoloration du brome commence à 100 °C environ. Faisant croître la température de 100 à 130 ° en huit heures

on ajoute les 2/3 du brome. Le lendemain, le reste du brome est ajouté en 9 h 30, la température étant maintenue avec soin entre 130 et 135 °C. Après 30 minutes d'agitation sous U.V., toujours à 135 °, le mélange est abandonné à température ambiante pendant douze heures. La masse noirâtre obtenue est dissoute dans l'éther ; la solution est traitée au norite et lavée par une solution de carbonate de sodium diluée, puis desséchée sur sulfate de sodium. Après un nouveau traitement au norite, nous obtenons un éther jaune clair qui, par évaporation, abandonne une huile qui cristallise partiellement au réfrigérateur. Les cristaux blancs formés fondent à 68-72 °C. Une recristallisation dans l'éther conduit à un produit très blanc fondant à 79 °. Rendement = 35 %.

$C_8H_7NO_2Br_2$	Calc. %	C	31,06	H	2,26	N	4,53	O 10,35	Br 51,78
	Tr.		31,14		2,57		4,60	9,85	52,12

b 4. — *α,α'-dibromo dibromo-4,5 o-xylène*

Le dibromo-4,5 *o*-xylène est préparé par action du brome sur l'*o*-xylène en présence de poudre de fer. Il est ensuite entraîné à la vapeur d'eau, puis recristallisé [8].

Partant de 45 g de dibromo-4,5 *o*-xylène, on ajoute en onze heures 60 g de brome (soit un excès de 10 % par rapport à la quantité stoechiométrique). On monte la température de 100 °C (début de l'addition) à 130 °.

Après avoir abandonné le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 14 heures, on dissout le produit visqueux obtenu dans l'éther. La solution éthérée est décolorée par traitement au charbon végétal actif. L'utilisation de divers mélanges de solvants ne conduit pas à une cristallisation. Finalement, au moyen d'une amorce obtenue sur verre de montre au réfrigérateur, on obtient une cristallisation partielle de l'huile résiduelle ; les cristaux obtenus (15 g environ) fondent à 69 °C. Après deux recristallisations dans des mélanges éther-éther de pétrole, on obtient des cristaux très blancs, fondant à 90 °. Rendement = 15 %.

$C_8H_6Br_4$	Calc. %	C	22,75	H	1,42	Br 75,83
	Tr.		23,15		1,43	75,99
			23,15		1,54	

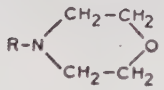
B) — *Préparation de l'α-bromo acétophénone*

Nous avons utilisé l'action du brome sur l'acétophénone dans l'éther anhydre, en présence de chlorure d'aluminium suivant la méthode de Cowper et Davidson [5b].

CHAPITRE II

PRÉPARATION DES MORPHOLINES N-SUBSTITUÉES

L'action de la morpholine sur les composés monohalogénés nous fournit des amines tertiaires du type ci-contre. Ces amines sont généralement très solubles dans l'éther et il nous a été relativement facile de les isoler.



Le principe de la séparation peut être ainsi résumé : Lorsque la réaction est considérée comme terminée, on sépare l'halogénure par filtration, on lave plusieurs fois ce dernier par de petites quantités d'éther anhydre qui sont jointes au filtrat. Après élimination de l'éther sous pression normale, on procède à une distillation sous pression réduite. La morpholine, qui distille toujours avant son dérivé N-substitué (sauf dans le cas de la N-méthyl morpholine) est éliminée. Si l'amine tertiaire est liquide à la température ordinaire, on procède à sa distillation. Dans le cas contraire, le résidu du ballon à distiller est repris par l'éther dans lequel on obtient généralement une bonne cristallisation du composé.

Les caractéristiques physiques des amines préparées sont exposées dans le tableau IV, page 30. On y mentionne, outre les points de fusion ou d'ébullition, l'indice de réfraction de chaque amine liquide.

A) — *Vérification des formules moléculaires*

Elle a été faite :

a) D'abord par la mesure de la masse d'halogénure précipité.
b) Par dosage volumétrique ou potentiométrique.
c) Enfin, par l'analyse élémentaire.

a) *La mesure pondérale* de l'halogénure précipité nous a toujours donné, dans le cas où la réaction s'est avérée possible, le résultat attendu, dans la limite de la précision prévue (1re partie, tableau II, page 18).

b) *Dosages.* — Les dosages ont été réalisés de trois façons :

b1 — *Dosage alcalimétrique en milieux aqueux.* — La morpholine elle-même est dosable avec précision, pour une concentration voisine de décinormale, par l'acide chlorhydrique décinormal, en présence d'hélianthine. Cette propriété sera appliquée dans le calcul des masses moléculaires des composés gem-dimorpholinés. D'autres amines, de basicité comparable, ont pu être dosées de cette façon. Nous avons résumé ces mesures dans le tableau Va de la page 32.

b2 — *Dosage potentiométrique.* — Lorsque le dosage volumétrique en milieu aqueux n'a pas été satisfaisant, nous avons, pour certaines amines tertiaires, procédé à un dosage potentiométrique. La réalisation pratique a été faite à l'aide d'un potentiomètre (*) avec une électrode de verre et une électrode de référence au calomel. Les mesures sont groupées dans le tableau Vb de la page 32.

b3 — *Dosage alcalimétrique en milieu non aqueux.* — Enfin, nous avons dû avoir recours, dans certains cas, au dosage acidimétrique en milieu non aqueux.

La technique est celle préconisée par F. Pellerin [9]. Le solvant utilisé pour exalter la polarité des amines est l'acide acétique, et le dosage est pratiqué à l'aide d'acide perchlorique en solution dans l'acide acétique. L'indicateur est une solution de violet de méthyle à 1 % dans l'acide acétique anhydre ; la coloration, violette en présence d'amine non neutralisée, passe au vert avec l'addition d'une goutte d'excès de la solution perchlorique. Nos résultats sont résumés dans le tableau Vc de la page 32.

c) Les résultats des analyses élémentaires sont groupés dans le tableau VI de la page 33.

B) — *Composés de caractérisation des morpholines N-substituées*

Nous avons préparé un ou plusieurs composés de caractérisation de chacune des morpholines N-substituées préparées : chlorhydrate, bromhydrate ou picrate.

(*) Les mesures ont été effectuées à l'aide d'un potentiomètre Métrohm, type E 166.

Ces composés ont été obtenus par addition d'une solution d'acide dans un solvant organique anhydre à une solution d'amine dans le même solvant. Souvent bien cristallisés, à points de fusion assez nets, ils ont, comme les sels d'ammonium, une grande tendance à s'hydrater. Cela explique que, dans certains cas, nous n'ayons pu obtenir qu'une fusion pâteuse. Les points de fusion trouvés sont rassemblés dans le tableau VII de la page 34.

C) — *Généralité de la réaction*

Les morpholines N-substituées peuvent être aisément préparées par action de la morpholine sur le dérivé halogéné correspondant. Cette action, assez générale, ne se produit pas, même à l'ébullition, sur les composés dans lequel l'atome de carbone portant l'halogène est relié par une double liaison au carbone voisin (cas des halogénures de vinyle et de phényle) ; dans ce dernier cas, la présence de substituants attracteurs d'électrons, tels que NO_2, rend l'action possible.

Dans les autres composés, la réaction est d'autant plus facile que l'halogène a un numéro atomique élevé.

Les amines tertiaires préparées présentent un caractère d'autant plus basique que le radical lié à l'azote de la morpholine a davantage tendance à se polariser positivement. Dans le cas contraire, les amines sont très faibles (cas des radicaux $CH_2{=}CH\text{-}CH_2\text{-}$ ou $H_5C_2\ O_2C\text{-}CH_2\text{-}$) et leur dosage n'est possible qu'en milieu anhydre.

TABLEAU IV

MORPHOLINES N-SUBSTITUÉES

N° ordre	R	E ou F		Indice de réfraction	
		Trouvé	Littérature	Trouvé n_D^{20}	Littér.
0	H-	E_{760} = 128	E = 128-30 E_{760} = 128,9	1,454	1,4545
1	CH_3-	E_{760} = 116	E = 115-116 E_{760} = 116-117	1,435	1,4332
2	C_2H_5-	E_{760} = 137	E = 135-136 E_{760} = 138-139	1,439	1,4391 1,4400
3	nC_3H_7-	E_{760} = 155	E = 150-152 E = 156	1,447	1,4471
4	$(CH_3)_2CH$-	E_{760} = 148	E = 148-151 E = 155-156	1,450	1,4450
5	nC_4H_9-	E_{37} = 80	E_{10} = 67-68 E = 178-181	1,448	1,4460
6	$(CH_3)_2CH\text{-}CH_2$-	E_{10} = 56	E_{20} = 80-85	1,444	
7	$(CH_3)(C_2H_5)CH$-	E_{22} = 74	E_{745} = 176-177	1,448	1,4461
8	nC_5H_{11}-	E_{15} = 85	E = 195	1,448	
9	$(CH_3)_2CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2$-	E_{12} = 75		1,449	
10	nC_7H_{15}-	E_{24} = 118	E_{14} = 92	1,452	
11	$nC_{12}H_{25}$-	E_{10} = 176	F = 14,5 E_1 = 130-135 E_4 = 155	1,457	
12	$nC_{16}H_{33}$-	E_2 = 180	E_4 = 184 F = 25	1,460	
13	$H_5C_2\ O_2C\text{-}CH_2$-	E_{13} = 110		1,454	
14	$HOH_2C\text{-}CH_2$-	E_{43} = 126	E_{24} = 118-120 E_{760} = 227 E_{50} = 126	1,480	
15	$HOH_2C\text{-}CHOH\text{-}CH_2$-	E_6 = 94		1,480	
16	$H_2C{=}CH\text{-}CH_2$-	E_{37} = 70	E_{768} = 156-8	1,458	1,4569
17	$CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2$-	E_2 = 81	E_{14} = 101-101,5		
18	C_6H_{11}-	E_{26} = 144	E_{12} = 111-112 E_{20} = 130-135		1,4895

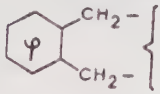
N° ordre	R	E ou F		Indice de réfraction	
		Trouvé	Littérature	Trouvé	Littér.
19	C_6H_5-CH_2-	E_3 = 107-108	E_{13} = 128-129 $E_{1,5}$ = 101-103		1,5302
20	*p*-Cl C_6H_4-CH_2-	F = 66,5	F = 68-69		
21	*p*-NO_2 C_6H_4-CH_2-	F = 80	F = 79-80		
22	*o*-NO_2 C_6H_4-	E_1 = 124	F = 40-41		
23	*p*-NO_2 C_6H_4-	F = 149	F = 149-150		
24	dinitro-2,4 C_6H_3-	F = 119	F = 118-119		
25	C_6H_5-CO-CH_2-	E_1 = 176 F = 50	F = 50-52		
26	CH_3-2 NO_2-3 C_6H_3-CH_2- ..	E_2 = 165 F = 64			
	Dimorpholines tertiaires				
27	-CH_2-CH_2-	F = 73	F = 72-73 E_8 = 145-150		
28	-CH_2-CH_2-CH_2	E_3 = 136	E = 317	1,486	
29	-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-	$E_{1,5}$ = 151		1,485	
30	-CH_2-CH(CH_3)	E_{20} = 158		1,485	
31	*p*-C_6H_4 (CH_2- .....; CH_2- .....)	F = 118			
32	 H	F = 49			
33	NO$_2$-4	F = 123			
34	dibr-4-5	F = 118			
	Morpholides				
35	CH_3-CO-	E_{15} = 124	F = 14,5 E_{759} = 242,2-242,6	1,484	
36	C_2H_5-CO-	E_3 = 107	E = 249 F = —1	1,486	
37	C_6H_5-CO-	F = 74	F = 74-75 F = 73,5-74		
38	*o*-C_6H_4 (CO- .....; CO- .....)	F = 168			

TABLEAU V (*)

MESURE DES MASSES MOLÉCULAIRES

Numéro d'ordre	Masse calculée	Masse trouvée	Numéro d'ordre	Masse calculée	Masse trouvée
	V a) *Dosage volumétrique en milieu aqueux*				
1	101	98	9	157	155
2	115	113,8	18	168	167
3	129	127	19	177	174
4	129	129	27	200	198
5	143	143,6	29	244	251
6	143	140,1	32	276	274
7	143	138,7	34	434	428
8	157	155			
	V b) *Dosage potentiométrique*				
11	255	248,6	17	143	144
12	311	305	20	211,5	211,5
14	147	149	31	138	137
15	161	162,6			
	V c) *Dosage en milieu non aqueux*				
13	173	170,4	19	177	171
16	212	222	28	214	210

(*) Le numéro d'ordre correspond à celui du tableau IV, page 30.

TABLEAU VI

Analyse élémentaire de quelques nouvelles morpholines

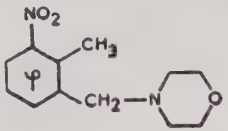
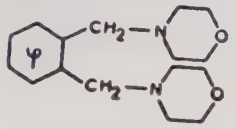
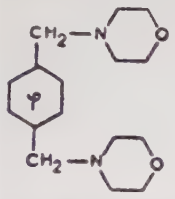
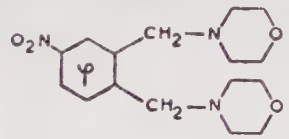
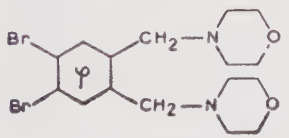
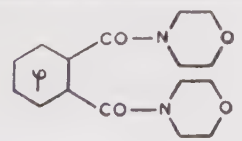
		C %	H %	N %	O %	Br %
 = $C_{12}H_{16}N_2O_3$	Calc.	61,02	6,78	11,86	20,34	
	Tr.	61,14	7,03	11,69	20,24	
		61,42	7,04			
 = $C_{16}H_{24}N_2O_2$	Calc.	69,56	8,69	10,14	11,59	
	Tr.	69,40	9,02	10,07	11,88	
 = $C_{16}H_{24}N_2O_2$	Calc.	69,56	8,69	10,14	11,59	
	Tr.	69,40	8,84	10,26	11,55	
 = $C_{16}H_{23}N_3O_4$	Calc.	59,81	7,17	13,08	19,94	
	Tr.	59,69	7,27	12,87 13,04	19,82	
 = $C_{16}H_{22}N_2O_2Br_2$	Calc.	44,24	5,07	6,45	7,37	36,87
	Tr.	44,26	5,02	6,43	7,56	36,95
 = $C_{16}H_{20}N_2O_4$	Calc.	63,16	6,58	9,21	21,05	
	Tr.	62,68	6,91	9,18	20,94	

TABLEAU VII (*)

COMPOSÉS DE CARACTÉRISATION DES MORPHOLINES N-SUBSTITUÉES

N° ordre	HCl		H Br		PICRATE	
	Trouvé	Littér.	Trouvé	Littér.	Trouvé	Littér.
0	175	175-176	210			145-147 env. 150-151
1	205	205	152	150	225	225-226 224-225
2	117	hygr.	209			189-190
3	156		210			118-120
4	137		210			187-189
5	206	213-214	175			
6	160 (pât.)		219			
7	108 (hygr.)		186 (pât.)			
8	175		180			
9	230		232			
10	170		158			
11	131 (pât.)		179 (pât.)			
12	170		156			
13	178		208			
15	104					
27		tables ou aig.	295		234	230 à 236
28	158					
29	178		157		173	
16	139		209		144	118
18	262	254-255 257-258	254		174	
17	175	183	172			145,5
30					152	
19		244-245		234-235	184	184-185 193,5-195
25	213-215	213-214			163	
20		258	197		230	
21			234		214	
22	108		124			
26	190		229		183	
31	295		263		309	
32	209		135		247	
34	186		214		182	

(*) Le numéro d'ordre correspond à celui du tableau IV, page 30.

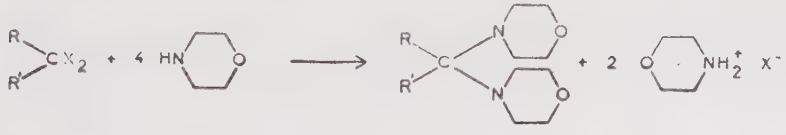
TROISIÈME PARTIE

ACTION DE LA MORPHOLINE SUR LES COMPOSES GEM-DIHALOGENES ALDEHYDIQUES - SYNTHESES D'ALDEHYDES

ETUDE SUCCINCTE DE NOUVEAUX o-PHTALALDEHYDES SUBSTITUES

ESSAIS SUR L'UTILISATION DE DERIVES GEM-DI(N-MORPHOLINES) AU LIEU D'ALDEHYDES DANS CERTAINES REACTIONS DE CONDENSATION

De la même façon qu'avec les monohalogénés, la morpholine peut réagir sur les composés gem-dihalogénés, chaque atome d'halogène étant remplacé par un radical aminé, suivant la réaction globale :



Nous n'avons appliqué cette réaction qu'à des composés aldéhydiques ; les composés « cétoniques » seraient vraisemblablement justiciables de la même substitution, mais les conditions de réalisation devraient être moins générales (voir quatrième partie).

La plupart des composés halogénés utilisés dans ces réactions ont été préparés par nos soins. Les seuls produits commerciaux employés ont été le chlorure de benzylidène et le dibromoacétate d'éthyle. Tous les autres sont des produits gem-dibromés : une partie d'entre eux était déjà connue ; les composés bis-(gem-dibromés) aromatiques juxta-nucléaires, hormis l'$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$- tétrabromo *o*-xylène, sont des composés nouveaux et ont été préparés avec les mêmes moyens techniques que ceux utilisés pour la préparation des composés monohalogénés (deuxième partie, page 24).

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION
DES DÉRIVÉS GEM-DIHALOGÉNÉS

1) *Bromure de Benzylidène*

A notre connaissance, ce composé n'avait été préparé par action directe du brome sur le toluène, que par Hine [10] qui ne donne pas d'explications sur sa méthode de préparation. Partant de 92 g (M) de toluène, on ajoute 160 g (M) de brome à une température inférieure à 100 °C en 1 h 30 ; la deuxième molécule de brome est additionnée en trois heures entre 110 et 145 °C ; on ajoute un excès de brome (15 g). On chauffe encore une heure à 150 °C. Après refroidissement, le produit est repris par le chloroforme dans lequel on ajoute quelques grammes de noir végétal actif. Après filtration, on procède à une distillation fractionnée. On recueille la fraction qui passe entre 135 et 142° C sous 20 mm de pression (178 g ; R = 71 %) ; une seconde opération analogue conduit à une récolte de 115 g (46 %) de produit distillant à 139-140 °, toujours sous une pression de 20 mm.

2) α,α-*dibromo nitro-4 toluène*

Préparé pour la première fois par Wachendorff par action du brome sur le *p*-nitro toluène en tube scellé [11], l'α,α-dibromo nitro-4 toluène a été obtenu de la façon suivante : à 68,5 g (M/2) de *p*-nitro toluène, on ajoute en douze heures, à 130-145 °C, 180 g de brome (pour 160 g (M) théoriques) ; par extraction par le chloroforme, on obtient 115 g (78 %) de cristaux fondant à 75-79° ; une recristallisation dans le même solvant conduit à une récolte de 84 g de composé F = 80-81° C (57 %) ; ce point de fusion est encore amélioré par une nouvelle recristallisation pour atteindre 81,5-82 ° (Wachendorff trouve F = 82-82,5 °).

3) α,α-*dibromo dichloro-3,4 toluène*

80,5 g (M/2) de dichloro-3,4 toluène sont versés dans le ballon de quartz. On ajoute 173 g de brome, la première moitié à une température d'environ 130 °C, le reste à environ 150 °. On reprend par le chloroforme. Après avoir traité la solution au norite, on procède à une

distillation. Après évaporation du chloroforme, il passe une huile incolore à 134-136 °C sous environ 1,5 mm de pression. La récolte est de 142 g (89 % de la théorie). Elle prend en masse au réfrigérateur, F = 25 ° environ.

Le composé dibromé obtenu est très soluble dans l'éther de pétrole ; on les mélange dans le rapport 1/2 et par refroidissement, on obtient de belles aiguilles blanches, F = 28,5 °C (au microscope à point de fusion).

$C_7H_4Cl_2Br_2$	Cal. %	C	26,33	H	1,25	Cl	22,26	Br 50,16
	Tr.		26,49		1,29		21,88	49,66

4) α,α,α',α'-*tétrabromo* o-*xylène*

Par la méthode de Thiele et Günther [4], améliorée par Cope et Fenton [12, 13], mais avec les moyens matériels déjà mentionnés, partant de 106 g d'*o*-xylène, nous obtenons 344 g de produit brut qui, après une recristallisation dans le chloroforme, nous fournit 309 g (73 %) de composé tétrabromé F = 115-116 °C.

5) α,α,α'α'-*tétrabromo nitro-4* o-*xylène*

Cette préparation, très longue, est très difficile à mener à bien. Il faut surtout veiller à ne jamais provoquer de variation brusque de température.

Dans le ballon de quartz, on introduit 75,5 g (M/2) de nitro-4 *o*-xylène (voir page 25). La masse de brome à ajouter est théoriquement de 320 g ; pratiquement on additionnera une masse de 333 g (2 M + 13 g).

La réaction, qui doit être sous surveillance constante, ne peut être poursuivie de nuit. Il convient en conséquence de réchauffer chaque matin le mélange de façon très progressive et c'est une des grosses difficultés de cette synthèse. Pratiquement, cinq jours sont nécessaires pour mener à bien la réaction.

Pour simplifier l'exposé de cette préparation, nous la résumons dans le tableau schématique ci-dessous :

Température °C	Fraction du brome total ajoutée	Durée de l'addition (en heures)
100 à 130	1/4	3
130 à 140	1/4	6
140 à 160	1/4	11
160 à 163	3/20	10
160 à 166	2/20	12
160 à 170	—	2

L'éclairage U.V. a été permanent.

Après la dernière exposition à la lumière U.V. à 160-170 °C, on arrête le chauffage, et quand la température est descendue à 100 °, on supprime l'éclairage. On verse par l'ampoule à brome du chloroforme froid, l'agitation magnétique étant maintenue, et on laisse le reflux disparaître. Après refroidissement, la solution laisse déposer une première récolte cristallisée F = 120-122 °C. Le filtrat est traité au norite, puis concentré. Après plusieurs opérations analogues, on obtient une récolte brute totale de 180 g (77 %).

On procède à une recristallisation dans le chloroforme et on obtient 167,5 g (71,6 %) de cristaux blancs F = 125° C. Une opération analogue conduit à des cristaux de point de fusion F = 126-127° qui n'est pas amélioré par des recristallisations ultérieures.

$C_8H_5Br_4NO_2$	Calc. %	C	20,55	H	1,07	Br	68,52	N	3,00	O	6,85
	Tr.		20,92		1,19		68,37		2,94		6,93

6) α,α,α',α'-*tétrabromo chloro-3* o-*xylène*

Le chloro-3 *o*-xylène est préparé à partir de la xylidine correspondante par la méthode de Sandmeyer.

A 65 g de ce carbure, on ajoute 310 g de brome (quantité stoechiométrique : 295 g). La substitution du brome se révèle très pénible en fin d'addition. Le temps nécessaire à la réaction est de trois jours, et la température est montée progressivement de 130 à 180 °C.

L'extraction est réalisée de la même façon que pour le composé précédent. A partir de la solution dans le chloroforme, on obtient 140 g (66 %) de produit brut F = 140-144 °C. Après une recristallisation, on récolte 120 g de cristaux très blancs F = 145 °. Une deuxième recristallisation fait monter le point de fusion à 147 °, mais des opérations similaires ultérieures ne le font plus varier.

$C_8H_5Br_4Cl$	Calc. %	C	21,03	H	1,09	Br	70,10	Cl	7,77
	Tr.		21,09		0,91		70,72		7,51

7) α,α,α',α'-*tétrabromo chloro-4* o-*xylène*

On utilise 50 g de chloro-4 *o*-xylène, et, en deux jours, on ajoute 230 g de brome (pour 226 g prévus) à une température qui est montée progressivement de 110 à 150 °C. En réalisant les mêmes opérations que pour le composé précédent, on obtient finalement de fins cristaux fondant à 114 °. R = 52 %.

$C_8H_5Br_4Cl$	Calc. %	C	21,03	H	1,09	Br	70,10	Cl	7,77
	Tr.		21,02		1,20		70,03		8,00

8) α,α,α',α'-*tétrabromo bromo-4 o-xylène*

A 90 g de bromo-4 *o*-xylène, on ajoute peu à peu 150 g de brome à 120 °C environ, et 165 g à 160 ° environ. Deux jours sont nécessaires pour l'addition complète. On obtient 157 g (64,5 %) de produit brut F = 112-115 °C. Après une recristallisation, on obtient des cristaux blancs F = 116,5 °.

$C_8H_2Br_6$	Calc. %	C 19,16	H 1,00	Br 79,84
	Tr.	19,03	0,77	79,57

9) α,α,α',α'-*tétrabromo dibromo-4,5 o-xylène*

On brome 57 g de dibromo-4,5 *o*-xylène par la technique habituelle. La température est montée de 130 à 168 °C. L'addition de brome (114 g) nécessite environ 15 heures. Après extraction par le chloroforme, on obtient 90 g (72 %) de produit brut F = 125-130 °C. Une recristallisation conduit à 78 g (63 %) de petites feuilles blanches, F = 132 ° sur le banc Kofler. Remarquons que le point de fusion semble augmenter avec le temps de chauffage au-dessous de ce point ; de plus, ces cristaux, une fois fondus et refroidis, redonnent aussitôt une fusion à une température un peu supérieure à celle de la première fusion (138 °C). Une recristallisation de cristaux fondus conduit à un produit redonnant le point de fusion initial (*).

$C_8H_4Br_6$	Calc. %	C 16,55	H 0,69	Br 82,76
	Tr.	16,72	0,58	82,67

10) α,α-*dibromo acétophénone*

Ce composé est obtenu par action directe du brome sur l'acétophénone, suivant la méthode de F. Krohnke [14]. On obtient un composé cristallisé fondant à 36 °C.

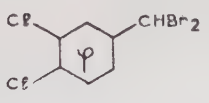
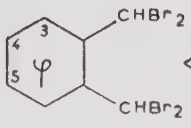
11) *Dibromo acétonitrile*

On prépare ce composé, suivant la méthode de Wilt et Diebold, par action du N-bromo succinimide sur l'acide cyanacétique [15]. A partir de 63,8 g d'acide cyanacétique, on obtient 114 g (76 %) d'une huile incolore qui distille à 75 °C sous 21 mm.

(*) L'α,α,α',α'-tétrabromo dibromo-4,5 *o*-xylène cristallise dans le système monoclinique. Les constantes sont les suivantes : a = 10,56 Å ; b = 7,20 Å ; c = 8,50 Å ; β = 100 ° ; les constantes a, b, c, sont connues à ± 0,05 Å, et β à ± 1°. (Communication personnelle de M. P. Ducros, Laboratoire de Physique, Faculté des Sciences de Grenoble.)

REMARQUE. — Dans le tableau VIII ci-dessous, nous avons réuni les points de fusion ou d'ébullition des nouveaux composés gem-dibromés avec les rendements des préparations.

TABLEAU VIII

		F ou E	R %
		$E_{1,5}$ = 134-136 °C F = 28,5	89
	Cl-3	F = 147	66
	Cl-4	F = 114	52
	Br-4	F = 116,5	64
	NO_2-4	F = 126-127	77
	diBr-4,5	F = 132-(138)	63

CHAPITRE II

ACTION DE LA MORPHOLINE SUR LES COMPOSÉS GEM-DIHALOGÉNÉS

Suivant la méthode utilisée pour préparer les morpholines N-substituées, on dissout le composé gem-dihalogéné dans la morpholine. Dans tous les cas que nous avons traités, la morpholine s'est révélée un excellent solvant des dérivés halogénés.

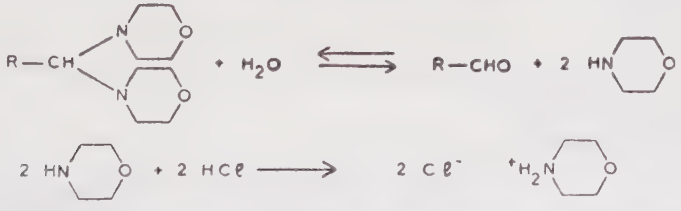
La base sera presque toujours utilisée anhydre. De plus, avant la réaction, elle subira un barbotage d'azote pendant une quinzaine de minutes. Il s'est avéré que cette dernière condition était indispensable dans les réactions correspondant à des aldéhydes très fragiles. Par contre, la première condition (base anhydre) ne semble pas obligatoire pour la réussite de la préparation de certains aldéhydes, en particulier l'*o*-phtalaldéhyde, par suite de la stabilité d'un composé intermédiaire dans l'hydrolyse du dérivé tétramorpholiné (voir page 48).

Notons d'abord que les composés gem-dihalogénés se révèlent moins réactifs que les monohalogénés correspondants. C'est ainsi que l'α,α'-dibromo *o*-xylène réagit en milieu dilué à 0 °C, alors que pour obtenir réaction de l'α,α,α',α'- tétrabromo *o*-xylène, on doit chauffer à 50-60°. Nous reparlerons de ce problème au cours de la quatrième partie.

Les composés gem-di(N-aminés) obtenus sont, dans tous les cas que nous avons traités, des composés bien cristallisés, ayant généralement un point de fusion net, et de stabilité très variable.

A) DOSAGE DES COMPOSÉS GEM-DI(N-MORPHOLINES) (*)

Les composés gem-dimorpholinés (**) sont hydrolysés avec libération de morpholine dosable par l'acide chlorhydrique.



(*) Bien que le problème de l'hydrolyse des composés gem-di(N-morpholinés) ne soit traité qu'au chapitre III, nous devons exposer ici le principe du dosage, ce dernier étant systématiquement utilisé au cours du présent chapitre pour la mesure des masses moléculaires.

(**) Par simplification d'écriture, nous utiliserons la plupart du temps le terme gem-dimorpholiné au lieu de gem-di(N-morpholiné).

Le dosage de la morpholine par l'acide chlorhydrique est possible en utilisant des concentrations approximativement décinormales, l'indicateur coloré étant l'hélianthine. L'acide étant ajouté à la solution basique, la meilleure précision sera obtenue au virage de l'indicateur de la coloration jaune à la coloration jaune orangé. Pratiquement, le dosage est réalisé de la façon suivante :

Dans un bécher de 50 cm³, on verse une dizaine de cm³ d'eau ; on y ajoute une masse de composé gem-dimorpholiné correspondant à 1/20 ou 1/40 de la masse moléculaire supposée. Puis on verse peu à peu de l'acide chlorhydrique décinormal jusqu'à début de virage de l'indicateur. Il est parfois nécessaire de chauffer la solution pour favoriser l'hydrolyse, dans le cas de composés morpholinés très stables.

B) PRÉPARATION DES COMPOSÉS GEM-DI(N-MORPHOLINES)

B 1) *α,α-di(N-morpholino) toluène*

Dans un Erlenmeyer de 250 cm³, on verse 80 g de morpholine anhydre et 16,1 g (M/10) de chlorure de benzylidène. La température du bain d'eau extérieur est élevée à 65 °C et la précipitation du chlorure de morpholinium commence. En trois heures, on monte la température à 80 °C. On refroidit le mélange et on filtre. Le précipité est lavé à l'éther. Après dessication des cristaux, on obtient 23 g de chlorure de morpholinium F = 175 °C (quantité stoechiométrique : 24,7 g). On concentre la solution sur bain d'huile, sous pression réduite. Le résidu du ballon à distiller est traité par l'éther anhydre. Il reste une fraction insoluble qui représente 1,2 g de chlorure, ce qui porte la récolte à 24,2 g ; la réaction a donc été totale. Après traitement de la solution éthérée par une pincée d'acticarbone, on ajoute de l'éther de pétrole. Par évaporation du solvant, puis concentration, on obtient trois fractions successives de cristaux blancs pesant au total 24 g ; les résidus dosés (voir ci-dessous) correspondent à environ 1,5 g du composé. Donc le rendement en composé gem-dimorpholiné est quantitatif (97 %).

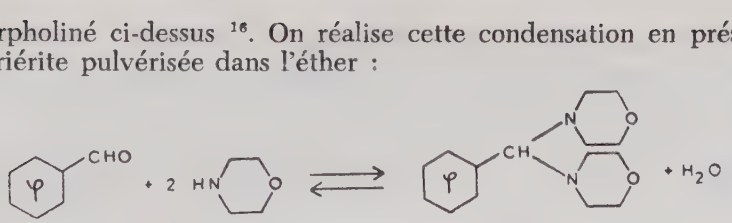
Après une recristallisation dans l'éther additionné d'éther de pétrole, on obtient de grosses aiguilles blanches assemblées en oursins, et qui fondent à 105° C.

Dosage (sur 131 mg de produit)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M	262
Tr.		9,95		263,3

On sait, d'autre part, que l'aldéhyde benzoïque peut se condenser avec deux molécules de morpholine pour donner le composé gem-

dimorpholiné ci-dessus [16]. On réalise cette condensation en présence de driérite pulvérisée dans l'éther :



Le produit obtenu fond à 105 °C. Une recristallisation mixte de ce composé et de la substance obtenue à partir de chlorure de benzylidène, dans l'éther de pétrole, fournit des cristaux dont le point de fusion n'est pas abaissé. Enfin, le composé obtenu à partir du benzaldéhyde est aussi dosable par HCl décinormal, avec la même précision.

B 2) α,α-*di(N-morpholino) nitro-4 toluène*

La méthode expérimentale est la même. On part de 14,75 g (M/10) de dérivé bromé que l'on dissout dans 55 g de morpholine anhydre. La réaction est terminée au bout d'une heure de chauffage à 60 °C. Mais cette fois le dérivé gem-dimorpholiné est peu soluble dans l'éther et la plus grande partie de ce composé reste sur le filtre. On en extrait néanmoins une petite partie en lavant le précipité par plusieurs fractions d'environ 25 cm³ d'éther : par évaporation de l'éther on obtient des cristaux blancs très purs. Tout le reste du mélange réactionnel est jeté dans l'eau acidulée en vue de la préparation du *p*-nitro benzaldéhyde (voir chapitre III, page 56). Les cristaux obtenus dans l'éther fondent à 195 °C et ont été identifiés à ceux obtenus par action du *p*-nitro benzaldéhyde sur la morpholine.

$C_{15}H_{21}N_3O_4$	Calc. %	C	58,63	H	6,84	N	13,68	O	20,85
	Tr.		58,90		6,91		13,76		21,08
			58,99		6,88				

Dosage (sur 153,5 mg de produit)

Calc.	HCl	N/10	10 cm³	M	307
Tr.			9,95		308,5

B 3) α,α-*di(N-morpholino) dichloro-3,4 toluène*

31,9 g du composé dibromé sont dissous dans 150 g de morpholine sèche et désoxygénée, amenée à une température de 10 °C environ. Au départ, le bain est à température ambiante ; on le chauffe jusqu'à 52 ° en trois heures ; on laisse encore trois heures après suppression du chauffage. On filtre. Le précipité de bromure, bien lavé et desséché, pèse 33,2 g, soit 99 % de la quantité théorique (on a fait ici toutes les corrections signalées dans la première partie). Après élimination de

l'éther, la morpholine est distillée sous pression réduite ; les dernières traces de morpholine sont éliminées sous une pression de 1 mm de mercure, sur un bain-marie à 80 °C. Il reste dans le ballon à distiller une huile jaune clair qui durcit au refroidissement. On reprend par l'éther et on traite au norite. Dans le mélange éther-éther de pétrole, on obtient, en utilisant une amorce provenant d'un essai préliminaire, des cristaux blancs très durs de point de fusion F = 108 °C. La récolte est de 30 g (90 %).

$C_{15}H_{20}N_2O_2Cl_2$	Calc. %	C	54,38	H	6,04	N	8,46	O	9,67	Cl	21,46
	Tr.		54,36		6,15		8,38		9,96		21,28

Dosage (sur 165,5 mg de produit)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M	331	
Tr.		10		331	

B 4) *α,α-di(N-morpholino) acétophénone*

17 g d'α,α-dibromo acétophénone sont dissous dans 150 g de morpholine anhydre ayant subi un barbotage d'azote de vingt minutes. L'opération se fait sous agitation, dans un bain d'eau laissée à 15° C. La précipitation du bromure de morpholinium est pratiquement instantanée. En deux heures, le bain est à température ambiante, soit 23°. Par chauffage, on atteint 35° en une heure. Après avoir encore laissé le mélange une demi-heure à cette température, on filtre. On lave à l'éther. On obtient 19,5 g de bromure très pur (quantité théorique : 20,5 g). On distille sous pression réduite à une température maximum de 40 °C. L'huile jaune résiduelle, qui fournira encore 0,6 g de bromure de morpholinium, est dissoute dans l'éther. L'utilisation d'une amorce permet d'obtenir une première cristallisation. Deux recristallisations successives dans l'éther fournissent un produit blanc fondant à 84-85 °C, les dernières fractions étant moins pures. Rendement : 12,5 g (71 %).

$C_{16}H_{22}N_2O_3$	Calc. %	C	66,21	H	7,59	N	9,66	O	16,55
	Tr.		65,84		7,86		9,78		16,96

Dosage (sur 145 mg de produit)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M	290	
Tr.		10		290	

Notons que l'utilisation de composé bromé impur ou de morpholine non purifiée et désoxygénée conduit à de très mauvais résultats, et que, dans ce cas, on ne peut parvenir au phénylglyoxal (voir chapitre III, page 57).

B 5) *Di(N-morpholino) acétate d'éthyle*

On part de 160 g de morpholine anhydre et, le récipient réactionnel étant posé sur un mélange réfrigérant glace-sel, on ajoute 49,2 g (M/5) de dibromoacétate d'éthyle. La précipitation commence au bout de dix minutes. Au bout d'une demi-heure, on remplace le mélange réfrigérant par de l'eau additionnée de quelques morceaux de glace. Après avoir atteint la température ambiante en une heure environ, le bain est chauffé à 30 °C en une autre heure. Après filtration et lavage par l'éther, on obtient 66,2 g de bromure (quantité attendue : 67,2 g).

Après séchage sur sulfate de sodium, la solution éthérée est concentrée, puis on procède à une distillation sous pression réduite, sur bain-marie à 50 °C. L'huile jaune résiduelle, qui contient encore un peu de morpholine et de bromure de morpholinium, est dissoute dans l'acétate d'éthyle ; la solution est traitée au norite en grains, puis concentrée. Par addition d'éther de pétrole, on obtient au réfrigérateur des cristaux F = 60-62 °C. Plusieurs concentrations successives conduisent à une récolte de 41,8 g (81 %) en produit brut. Une recristallisation dans l'éther nous donne des cristaux fondant à 66 °C.

$C_{12}H_{22}N_2O_4$	Calc. %	C	55,81	H	8,53	N 10,85	O 24,81
	Tr.		56,25		8,62	11,00	O 24,15

Dosage (sur 258 mg de produit)

Calc.	HCl N/10	20 cm³	M	258
Tr.		19,85		259,9

B 6) *Di(N-morpholino) acétonitrile*

Sur un bain d'eau à 0° C, on fait réagir 19,9 g (M/10) de dibromo acétonitrile sur 150 g de morpholine sèche et désoxygénée. La température ambiante (23 °C) est atteinte au bout de deux heures. On chauffe jusqu'à 35 ° en une heure. Après les opérations habituelles de filtration, lavage, puis de concentration, on obtient dans le ballon à distiller une abondante cristallisation colorée en rouge.

La récolte est reprise par l'éther. Après séchage et traitement au noir végétal actif, l'éther est évaporé rapidement (il faut éviter une évaporation lente au réfrigérateur). On obtient un composé bien cristallisé fondant à 124 °C. La récolte est de 12,5 g (59 %).

Ce composé, très fragile vis-à-vis de l'hydrolyse, ne nous a pas donné de résultats très concluants en ce qui concerne l'analyse élémentaire, chaque échantillon de produit conduisant à des pourcentages différents des éléments. Ceci provient sans doute de la facilité avec laquelle il s'hydrolyse pour se décomposer.

$C_{10}H_{17}N_3O_2$	Calc. %	C	56,87	H	8,06	N 19,91	O 15,17
	Tr.		57,69		8,10	20,43	14,21
			57,41		8,26	18,58	

D'autre part, le dosage alcalimétrique ne conduit pas au résultat attendu (dosage sur 211 mg de produit) :

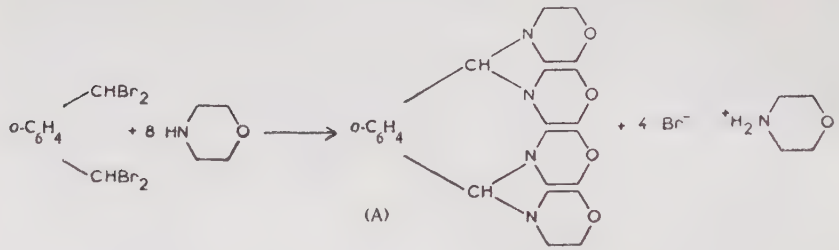
Calc.	HCl N/10	20 cm³	M	211	Pour deux fonctions basiques.
Tr.		10		422	

Nous tenterons d'y apporter une explication lors de l'étude de l'hydrolyse chlorhydrique de ce composé (page 58).

B 7) *Composés morpholinés dérivés des* α,α,α',α'- *tétrabromo* o-*xylènes*

Généralités.

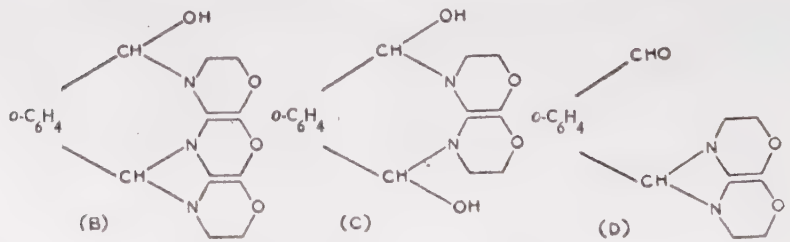
Dans l'action de la morpholine sur l'α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylène, la réaction attendue est la suivante :



Or, nous nous sommes heurté aux problèmes suivants :

1°) L'utilisation de morpholine non desséchée conduit à une huile qui cristallise lentement au réfrigérateur. Les cristaux obtenus, recristallisés dans l'éther, présentent des propriétés différentes de celles attendues. En effet, le dosage alcalimétrique ne conduit pas, en supposant la présence de quatre fonctions amines dans la molécule, à la masse moléculaire attendue de 446. On trouve 663 ; l'écart se révèle hors du champ des erreurs possibles. Or, si nous remarquons que nous n'avons pas utilisé de la morpholine anhydre, et que, d'autre part, nous n'obtenons cristallisation qu'après séjour du produit au réfrigérateur, nous pouvons penser que le composé A s'est partiellement hydrolysé.

Nous avons d'abord pensé aux formules possibles (B), (C) et (D).



Or le dosage acidimétrique, qui se révèle être la méthode la plus précise de mesure de la masse moléculaire, et l'analyse élémentaire, nous font d'emblée éliminer une solution admettant la présence de trois groupements morpholinés, telle que (B) ; en effet, le dosage acidimétrique nécessite 15,3 cm³ d'acide chlorhydrique décinormal pour 223 mg de produit, ce qui nous conduit, dans l'hypothèse de la présence de trois fonctions amines, à une masse moléculaire de 437 au lieu de 377.

D'autre part la masse moléculaire mesurée par cryométrie dans le benzène conduit à $275 < M < 300$, et par la méthode de Raast à $260 < M < 300$.

La molécule ne contient donc, vraisemblablement, que deux radicaux morpholiniques. Le dosage acidimétrique nous propose, dans ces conditions, $M = 292$, valeur qui concorde très bien avec les mesures ci-dessus.

Le tableau suivant résume les données concernant les masses moléculaires et les pourcentages d'oxygène pour les formules (C) et (D) :

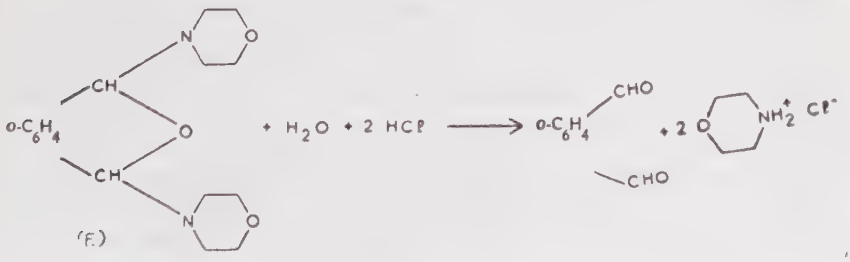
	M	O %
(C)	308	20,78
(D)	290	16,55
Trouvé	292	16,45

(pour deux fonctions basiques)

La formule D semblerait donc la plus probable. Mais dans cette molécule, la symétrie est détruite ; ceci peut être concevable *a priori*, mais demande d'autres vérifications. Nous avons eu recours à la spectroscopie I.R., et celle-ci ne nous a pas révélé de bande d'absorption correspondant au groupement carbonyle libre. Cette absence de fonction aldéhyde libre nous a conduit à attribuer au produit étudié la structure phtalanique (E). Cette formule remplit toutes les conditions proposées par l'expérience : dosage acidimétrique, masse moléculaire, spectre I.R., analyse élémentaire.

$C_{16}H_{22}N_2O_3$	Calc. %	C 66,21	H 7,59	N 9,66	O 16,55
	Tr.	66,14	7,82	9,95	16,45

D'autre part, l'action d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique conduit bien à l'*o*-phtalaldéhyde attendu :

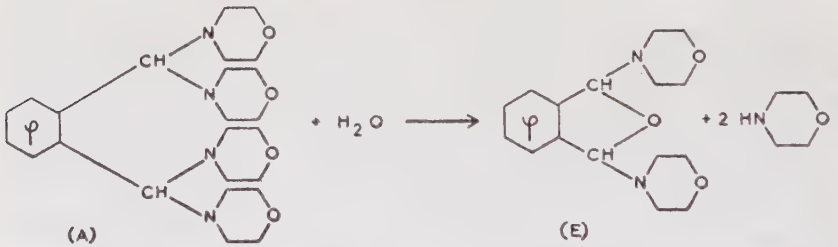


Le composé (E), ou di(N-morpholino)-1,3 phtalane, cristallise aisément dans un mélange éther-éther de pétrole. Les cristaux obtenus, prismes brillants, fondent par projection sur banc Kofler vers 133 °C, mais la fusion, lente entre 125 et 133 °C, se produit toujours finalement dès 125 °C.

Le di-(N-morpholino)-1,3 phtalane, insoluble dans l'eau, est stable en solution aqueuse basique. Cette propriété nous a été utile pour effectuer sa purification, en particulier pour le séparer de la morpholine, elle-même très soluble dans l'eau. Un autre intérêt réside dans son utilisation pour la conservation de l'*o*-phtalaldéhyde ; en effet, des cristaux de ce phtalane, laissés à la lumière, dans un flacon de verre ordinaire, pendant trois mois, n'ont pas subi de transformation appréciable ; le point de fusion n'a pas varié, et le dosage acidimétrique nous a donné le résultat attendu.

2°) Considérons à nouveau la réaction de la morpholine non desséchée sur l'α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylène : nous obtenons une huile, vraisemblablement un mélange des composés tétramorpholiné (A) et dimorpholiné (E) souillé de résidus de morpholine et de bromure de morpholinium.

La cristallisation lente obtenue au réfrigérateur après élimination des traces de bromure de morpholinium, s'explique par l'hydrolyse de (A) par l'humidité ambiante :



(A) (E)

Il est donc normal que, finalement, nous n'obtenions que le composé (E). Mais ceci implique qu'il y ait formation possible du composé (A). Pour le prouver, nous avons fait réagir le composé bromé correspondant sur de la morpholine anhydre en présence de driérite en poudre. Nous avons effectivement obtenu le produit attendu, mais très instable et se transformant très rapidement à l'air en un mélange huileux, pour recristalliser lentement en (E).

3°) Il est donc possible de réaliser l'hydrolyse de l'α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylène par la morpholine aqueuse. Les essais tentés nous ont fourni des résultats valables, mais incontestablement les rendements sont moins bons qu'en opérant en milieu anhydre. D'autre part, il se forme toujours un peu de dérivé tétramorpholiné si on n'utilise qu'une faible quantité d'eau ; si au contraire on utilise un gros excès de cette dernière, on favorise la formation de produits de condensation.

La meilleure méthode se révèle être finalement la « morpholyse » en milieu anhydre, puis passage immédiat au dérivé dimorpholiné par jet de la récolte sur de l'eau froide, les résidus de morpholine et la morpholine libérée par hydrolyse partielle du composé tétramorpholiné suffisant à fournir un milieu suffisamment basique pour la stabilité du composé formé.

4°) En ce qui concerne les dérivés substitués de l'α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylène, nous sommes parvenus à isoler plusieurs composés tétramorpholinés correspondants, tels que le NO_2-4, le Cl-4, le Br-4, le *di*Br-4,5, composés qui se révèlent plus stables que le non substitué. Ces corps se décomposent à la fusion ; leur dosage alcalimétrique conduit aux résultats attendus.

Par contre, nous n'avons pu isoler de façon convenable des dérivés dimorpholinés du type (E) qui semblent moins stables que les tétramorpholinés.

Nous devons cependant classer à part le dérivé Cl-3, seul composé *o*-substitué que nous ayons étudié. En effet, non seulement nous sommes parvenus à isoler un produit dimorpholiné, mais aussi un autre dérivé dont la formule brute correspond exactement à la somme des formules du chloro-3 *o*-phtalaldéhyde et de la morpholine.

B 7a) 1°) α,α,α',α'-*tétra(N-morpholino)* o-*xylène*

A 30 g de morpholine sèche, on ajoute d'abord environ 1 g de driérite pulvérisée. Après désoxygénation, on dissout 4,22 g d'α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylène. La température du bain est maintenue à 40-45 °C pendant trois heures. Après filtration, on distille le filtrat sous pression réduite, à 35-40 °C. Une cristallisation importante apparaît dans le ballon, mêlée à une huile jaune. On reprend par l'éther en trois fractions : la première fraction conduit à un mélange contenant du composé (E) ; les deux fractions suivantes conduisent à des cristaux fondant avec décomposition au delà de 200 °C.

Dosage (sur 111,5 mg).

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M	446
Tr.		9,95		448,2

Ce composé est très instable, et se révèle de peu d'intérêt. Il est d'autre part très peu soluble dans l'éther.

Toutes les fractions obtenues, ainsi que les résidus du ballon à distiller, sont jetés dans l'eau froide pour parvenir au composé dimorpholiné.

2°) *Di(N-morpholino)-1,3 phtalane*

La solution aqueuse hétérogène obtenue ci-dessus est agitée à plusieurs reprises avec de l'éther. La solution éthérée est traitée au norite, et, après addition d'éther de pétrole, est concentrée sous la

pression atmosphérique à 35-40 °C. On obtient 1,6 g de cristaux fondant à 125 °C (80 % en tenant compte de la partie extraite sous la forme de composé tétramorpholiné).

Nous avons, d'autre part, préparé ce dérivé de la façon suivante : partant des mêmes quantités que dans l'expérience précédente, on ajoute à la solution de composé bromé dans la morpholine, au lieu de driérite en poudre, environ 1 cm³ d'eau. Le précipité de bromure de morpholinium se forme au bout d'un temps beaucoup plus long (solubilité accentuée par l'addition d'eau), et la solution est plus colorée. Après filtration, on lave le bromure avec un peu d'éther qu'on joint au filtrat ; on obtient une seconde phase aqueuse très faible. Après concentration et distillation sous pression réduite, on reprend par l'éther. Celui-ci, par évaporation,, laisse déposer des cristaux fondant vers 120 °C, entourés d'un peu de morpholine qu'on élimine sous pression réduite. Le produit obtenu est impur, et une nouvelle solution éthérée doit être traitée à trois reprises au norite. Finalement, après deux recristallisations, on obtient 2 g (69 %) de cristaux fondant à 125 °C.

Remarque. — Nous avons mené des expériences sans faire passer préalablement un courant d'azote dans la solution : dans ce cas, on obtient davantage de produits de condensation et les rendements sont très réduits.

B 7b) *α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) nitro-4 o-xylène*

Partant de 9,34 g (2M/100) d'α,α,α',α'-tétrabromo nitro-4 *o*-xylène dans 50 g de morpholine en présence de driérite en poudre, on chauffe deux heures à 50 °C. La solution est très fortement colorée en rouge. Après filtration, on lave le précipité à l'éther ; la solution est traitée au norite ; par évaporation, elle laisse déposer des cristaux qui se décomposent à une température d'environ 140 °C. Après une recristallisation dans l'éther anhydre, le produit obtenu fond à 138 °C avec décomposition.

$C_{24}H_{37}N_5O_6$	Calc. %	C 58,66	H 7,53	N 14,26	O 19,55
	Tr.	58,38	7,25	14,58	19,43

Dosage (sur 122,75 mg)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M 491
Tr.		9,85	498,5

Les tentatives pour obtenir le composé dimorpholiné correspondant ont été vouées à l'échec. Il semble que l'hydrolyse du composé tétramorpholiné soit plus difficile à obtenir que dans le cas de l'homologue non substitué.

Si on jette des cristaux d'α,α,α',α'-tétra(N-morpolino) nitro-4 *o*-xylène dans de l'eau acidulée par HCl, à froid, dans le but de parvenir au nitro-4 *o*-phtalaldéhyde, et si on extrait par l'acétate d'éthyle, on obtient, après plusieurs essais de cristallisation et plusieurs traitements au norite, des cristaux orangés fondant à 119 °C qui pour-

raient correspondre au di(N-morpholino)-1,3 nitro-5 phtalane (calculé C % 57,31 ; H % 6,27 ; trouvé C % 57,11 ; H % 6,81). Mais le dosage par l'acide chlorhydrique décinormal est aberrant.

Il semble que le composé dimorpholiné attendu, contrairement à celui non substitué, s'hydrolyse aisément en nitro-4 *o*-phtalaldéhyde. Ce dernier, très fragile, conduit aisément à des produits de condensation indéterminés.

B 7c) α,α,α',α'-*tétra(N-morpholino) bromo-4* o-*xylène*

Partant d'une solution de 5 g d'α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylène dans 35 g de morpholine anhydre, on obtient à froid un léger trouble. On chauffe une heure trente à 55 °C. Le précipité, après filtration, est traité par l'éther à l'ébullition. La fraction non dissoute pèse 8 g, et contient un mélange de produits, fondant vers 195 °C, et contenant essentiellement du bromure de morpholinium (quantité prévue : 6,72 g) ; la fraction dissoute, après évaporation de l'éther, est constituée par 2 g de produit fondant au delà de 150° C. Une recristallisation partielle dans un mélange éther anhydre-éther de pétrole, conduit à des cristaux qui fondent à 203-204 °C sur le banc Kofler, avec décomposition.

$C_{24}H_{37}N_4O_4Br$	Calc. %	C	54,84	H	7,05	N	10,67	O	12,19	Br 15,24
	Tr.		55,12		7,16		10,66		12,02	15,83

Dosage (sur 131,25 mg)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M	525
Tr.		9,85		533

La solution accompagnant le précipité considéré ci-dessus laisse déposer, après distillation sous pression réduite, 1,5 g de produit constitué essentiellement de composé tétramorpholiné souillé d'impuretés.

Les tentatives pour obtenir le composé dimorpholiné ont abouti à des échecs. Le traitement du dérivé tétramorpholiné par l'eau basique à froid ne nous a jamais permis d'extraire une substance pure. Il semble que, comme pour le substitué nitro-4, la molécule comportant quatre cycles morpholiniques soit plus stable que celle n'en comportant que deux, et cette remarque est valable pour tous les substitués étudiés.

B 7d) α,α,α',α'-*tétra(N-morpholino) chloro-4* o-*xylène*

En procédant de la même façon que ci-dessus, et partant de l'α,α,α',α'-tétrabromo chloro-4 *o*-xylène, on obtient un composé tétramorpholiné fondant à 202-204 °C.

Dosage (sur 120,1 mg de produit)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M	480,5
Tr.		9,9		485,2

B 7 e) *α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) dibromo-4,5 o-xylène*

Dans 75 g de morpholine, on dissout 14,5 g (M/40) d'α,α,α',α'-tétrabromo dibromo-4,5 *o*-xylène. La précipitation commence à froid. On chauffe jusqu'à 60 °C en une heure, et on maintient cette température pendant une autre heure. On filtre à la trompe à eau, et le refroidissement créé dans la fiole à vide provoque une cristallisation dans la morpholine en excès. On filtre ces cristaux, et les autres parties (précipité initial, solution) seront utilisées pour essayer d'obtenir l'*o*-phalaldéhyde correspondant.

Les cristaux ci-dessus, qui fondent au delà de 140 °C, sont recristallisés dans l'éther, où ils sont d'ailleurs peu solubles. Par évaporation du solvant, on obtient de petites plaques brillantes F = 210-212 °C qui se décomposent à la fusion.

$C_{24}H_{36}N_4O_4Br_2$	Calc. %	C	47,68	H	5,96	N	9,27	O	10,60	Br 26,49
	Tr.		47,49		5,80		9,32		10,67	26,28

Dosage (sur 151 mg de produit)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M 604
Tr.		10	604

B 7f) *Essai d'obtention de l'α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) chloro-3 o-xylène*

L'α,α,α',α'-tétrabromo chloro-3 *o*-xylène réagit beaucoup plus difficilement sur la morpholine que les composés homologues considérés ci-dessus. C'est ainsi que si on mène la réaction à 70 °C pendant deux heures, on retrouve encore dans la solution du dérivé bromé de départ. Ceci semble d'ailleurs indiquer que c'est la « morpholyse » du premier groupement gem-dibromé attaqué qui définit la vitesse de réaction.

Pour obtenir réaction totale, on chauffe à 100 °C pendant deux heures. Partant de 4,56 g (M/100) de composé tétrabromé dans 36 g de morpholine, on obtient un précipité dont la masse représente la somme des masses de bromure de morpholinium et de dérivé tétramorpholiné prévues. On vérifie que l'excès de morpholine, séparé du précipité, ne contient pas de soluté.

Il s'est avéré impossible de séparer le bromure de morpholinium du reste de la récolte, et nous n'avons donc pu isoler le dérivé tétramorpholiné.

On jette l'ensemble du précipité dans l'eau, et on extrait par l'éther à partir du mélange hétérogène obtenu. La solution éthérée, desséchée et traitée au norite, puis additionnée d'éther de pétrole, laisse déposer des cristaux qui, en leur attribuant la formule d'un

composé dimorpholiné du type (E), fournissent une analyse élémentaire correcte. Ces cristaux fondent à 120 °C.

$C_{16}H_{21}N_2O_3Cl$	Calc. %	C 59,17	H 6,47	N 8,63	O 14,79	Cl 10,94
	Tr.	58,96	6,71	8,34	14,75	10,81

Dosage (sur 162,2 mg de produit)

Calc.	HCl N/10	10 cm³	M 324,5
Tr.		10,15	319,7

Le composé obtenu semble donc être le di(N-morpholino)-1,3 chloro-4 phtalane, mais, étant donné la dissymétrie du composé tétrabromé de départ, rien n'interdit de penser qu'on se trouve en présence de son isomère, le di(N-morpholino)méthyl-2 chloro-3 benzaldéhyde. Malheureusement, la difficulté de la préparation et le faible rendement obtenu (5 % environ) rendent ce produit de peu d'intérêt.

L'essai d'hydrolyse chlorhydrique nous a conduit à un résultat assez inattendu. En effet, si au lieu de jeter dans l'eau le précipité obtenu dans la réaction, on le jette dans l'acide chlorhydrique à froid, on ne peut rien extraire de la solution. Si on chauffe un peu cette dernière, elle se colore, et l'extraction par l'éther conduit à très peu de produit visqueux. On neutralise alors la solution, en présence de glace, par la soude, jusqu'à obtenir un pH voisin de 8-9. Il se produit alors une importante précipitation. On extrait à l'éther. La solution éthérée est traitée plusieurs fois au norite, mais elle reste colorée. Par addition d'éther de pétrole, cette solution laisse déposer des cristaux mêlés à une huile rougeâtre. Ces cristaux, lavés et recristallisés, fondent à 133 °C. Ils donnent la réaction caractéristique des *o*-phtalaldéhydes (voir page 66), et sembleraient donc constituer du chloro-3 *o*-phtalaldéhyde. Mais il s'avère que l'analyse élémentaire ne correspond pas à ce composé :

$C_8H_5O_2Cl$	Calc. %	C 56,97	H 2,97	O 18,99	Cl 21,07
	Tr.	56,51	5,57	18,70	13,84

Au pourcentage trouvé en chlore, et dans l'hypothèse d'un seul atome de chlore par molécule, correspond une masse moléculaire de 260 environ. Ceci conduit, par un calcul simple, à l'attribution de la formule brute suivante au composé : $C_{12}H_{14}NO_3Cl$, compte tenu du fait de la présence d'azote dans la molécule.

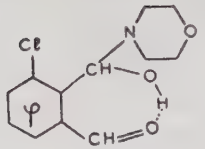
Or, cette formule brute correspond exactement à la somme des formules brutes du Cl-3 *o*-phtalaldéhyde et de la morpholine :

$C_8H_5O_2Cl + C_4H_9NO = C_{12}H_{14}NO_3Cl$

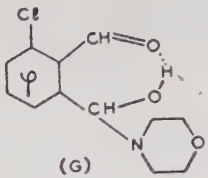
Calc. %	C 56,36	H 5,48	O 18,79	Cl 13,89	N 5,48
Tr.	56,51	5,57	18,70	13,84	(5,28)
	56,57	5,63	18,70	13,67	(5,55)

Nous parvenons donc à une molécule comportant un groupement morpholinique non libéré. La stabilité anormale de cette molécule est d'autant plus inattendue que généralement, dans les réactions

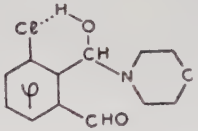
impliquant le remplacement successif de deux mêmes substituants sur un même carbone, par exemple dans le cas de l'hydrolyse aqueuse des composés gem-dihalogénés, on admet que c'est le remplacement du



(F)



(G)



(H)

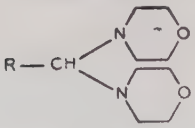
premier substituant qui régit la loi de vitesse. Dans l'exemple considéré, il est possible que la stabilité soit due à un phénomène de chélation. On peut penser à un schéma tel que (F) ou (G), bien que le cycle à sept chaînons ne soit pas habituel ; on peut aussi envisager une chélation de l'hydrogène hydroxylique sur le chlore, suivant le schéma (H).

B 7g).

En résumé, on constate que, le cas du substitué Cl-3 mis à part, il est relativement aisé de parvenir aux dérivés tétra(N-morpholinés) des *o*-xylènes substitués. Malheureusement, ces produits se révèlent peu solubles dans les solvants qui dissolvent peu le bromure de morpholinium, si bien qu'il est pratiquement impossible de séparer correctement ces composés du bromure précipité ; ceci diminue beaucoup l'intérêt qu'on peut leur porter.

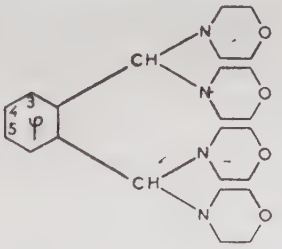
Dans les tableaux IX a et IX b de la page suivante, nous avons regroupé les points de fusion des différents composés gem-di(N-morpholinés) obtenus. Le tableau IX c concerne le cas particulier du di(N-morpholino)-1,3 phtalane.

TABLEAU IX a



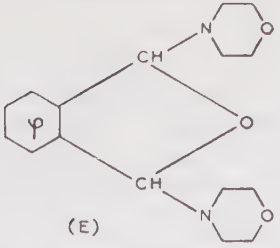
R	Hal	Point de fusion (°C)	M Théorique	M Mesurée	Rendement %
C_6H_5-	Cl	105	262	263,3	92
p-NO_2 C_6H_4-	Br	195	307	308,5	—
*di*Cl-3,4 C_6H_3-	Br	108	331	331	85
C_6H_5-CO-	Br	84	290	291,6	90
H_3C_2 O_2C-	Br	66	258	259,9	81
NC-	Br	124	211	422	52

TABLEAU IX b



Substituant	Point de fusion (°C)	M Théorique	M Mesurée
H	200 (dec.)	446	448,2
Cl-4	202-204	480,5	485,2
Br-4	203-204 (dec.)	525	533
NO_2-4	138 (dec.)	491	498,5
*di*Br-4,5	210-212 (dec.)	604	604

TABLEAU IX c



(E)

Mesures relatives à (E)		M Calculée	M Mesurée	R %
Utilisation de morpholine hydratée puis hydrolyse.	F 125 °C	290	292	80
Utilisation de morpholine anhydre,				69

CHAPITRE III

PRÉPARATION D'ALDÉHYDES

Les composés gem-di(N-morpholinés), quand ils sont traités par l'acide chlorhydrique aqueux, libèrent généralement de façon aisée les aldéhydes correspondants, suivant les équations proposées à la page 41.

Deux méthodes se présentent à nous pour préparer les aldéhydes à partir des gem-dihalogénés aldéhydiques en utilisant intermédiairement l'action de la morpholine :

a) Faire agir l'amine, et ajouter le mélange réactionnel hétérogène obtenu à une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

b) Faire agir l'amine, puis éliminer l'excès de cette dernière. Isoler le dérivé gem-dimorpholiné si sa solubilité permet de le séparer de l'halogénure ; puis faire agir l'acide chlorhydrique aqueux sur ce composé gem-dimorpholiné pur ou souillé d'halogénure de morpholinium.

On ne pourra utiliser la première méthode que dans le cas d'aldéhydes pas trop fragiles, car il est difficile d'éviter absolument le passage par un milieu aqueux basique lorsqu'on verse la solution contenant l'excès de morpholine dans l'acide, même si l'addition est très lente et l'agitation très efficace.

A) PRÉPARATION DES ALDÉHYDES

A 1 *Benzaldéhyde*

29,6 g d'α,α-di(N-morpholino) toluène sont ajoutés à 120 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite, avec un léger chauffage, jusqu'à dissolution complète. On extrait par l'éther qu'on dessèche sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, on obtient par distillation 9,8 g de benzaldéhyde, $E_{100} = 113$ °C (rendement 82 %).

A 2 p-*nitro benzaldéhyde*

Comme nous l'avons signalé dans le chapitre II de cette deuxième partie, la faible solubilité de l'α,α-di(N-morpholino) nitro-4 toluène ne permet pas de le séparer du bromure de morpholinium précipité. En

conséquence, nous avons réalisé une préparation sans extraire intermédiairement le composé diaminé.

Partant de 14,5 g d'α,α-dibromo nitro-4 toluène (M/20), et une fois la réaction avec la morpholine terminée (page 43), nous jetons tout le mélange réactionnel hétérogène dans l'eau acidulée par de l'acide chlorhydrique en excès et additionnée de glace. On extrait l'aldéhyde par l'acétate d'éthyle qu'on dessèche sur sulfate de sodium et qu'on concentre sous pression réduite. Par addition d'éther de pétrole, on obtient au réfrigérateur des cristaux de *p*-nitro benzaldéhyde F = 107 °C. Par concentrations successives de la liqueur-mère, on obtient finalement 6,85 g d'aldéhyde. Le rendement se révèle donc excellent : 91 % par rapport au dérivé dibromé.

A 3 *Dichloro-3,4 benzaldéhyde*

A partir de 31,9 g (M/10) d'α,α-dibromo dichloro-3,4 toluène dissous dans 150 g de morpholine, à une température montée de 20 à 52 °C en trois heures, on obtient, par les manipulations habituelles, après avoir éliminé l'excès de morpholine, une huile jaune clair que l'on additionne à de l'eau acidulée ; on tiédit la solution à 40 °C environ. Puis on extrait à l'éther, qui, par évaporation, laisse 15 g (86 %) d'un composé fondant à 40-42 °C. Une recristallisation conduit à du dichloro-3,4 benzaldéhyde fondant à 43 °C (la littérature donne F = 43-44 °C [17]). La nitro-4 phénylhydrazone, préparée par les méthodes classiques, fond à 277-278 °C au bloc Maquenne (la littérature donne F = 276-277 °C [18]).

A 4 *Phénylglyoxal*

La fragilité du phénylglyoxal en présence de bases aqueuses interdit sa préparation, par la méthode utilisée, sans extraction du composé gem-dimorpholiné intermédiaire. C'est ainsi que les expériences sont vouées à l'échec dans les cas suivants :

a) Addition, sous très forte agitation, par petites portions, du mélange hétérogène de fin de réaction (gem-dimorpholiné, bromure de morpholinium, morpholine en excès) à de l'acide chlorhydrique concentré contenant des morceaux de glace. On obtient par extraction un mélange de produits résineux duquel on ne peut isoler l'aldéhyde.

b) Addition, sous très forte agitation, par faibles portions, de l'huile obtenue par concentration de la solution réactionnelle, à de l'acide chlorhydrique concentré glacé. Les résultats ne sont pas plus concluants que ci-dessus.

La seule méthode valable consiste à partir de produit dimorpholiné recristallisé. C'est ainsi que nous avons mené à bien l'expérience suivante :

Dans un bécher de 250 cm³, on verse 6 cm³ d'acide chlorhydrique concentré au demi ; on ajoute quelques cm³ de glace. Puis on verse peu à peu, sous agitation magnétique, 5 g d'α,α-di(N-morpholino) acétophénone recristallisée (F = 84-85 °C) et pulvérisée, en un quart d'heure. Le composé diaminé se dissout peu à peu. Lorsque toute la quantité prévue est ajoutée, et alors qu'il ne reste plus que quelques cristaux à dissoudre, il se produit une cristallisation spontanée sous forme d'aiguilles blanches. Celles-ci fondent à 85-88 °C. On extrait par l'éther à deux reprises ; puis on sature la liqueur-mère de sulfate de sodium ; on procède à quatre nouvelles extractions à l'aide du même solvant. L'éther laisse déposer 2,9 g d'aiguilles très fines F = 89-91 °C (R = 88 %).

Une recristallisation dans l'eau fournit 2,1 g de cristaux correspondant au monohydrate de phénylglyoxal. Le produit fond à 87-90 °C ; le manque de fixité du point de fusion a été attribué par Pinner aux degrés d'hydratation variables des cristaux [19].

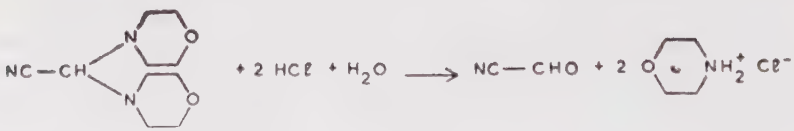
A 5 *Glyoxylate d'éthyle*

On dissout 12,9 g du composé dimorpholiné correspondant dans de l'eau acidulée par HCl. On sature la solution de sulfate de sodium, et on extrait par l'éther à six reprises. On obtient, après évaporation de l'éther, 3 g d'huile qui distille à 130 °C sous la pression atmosphérique [20].

L'action de la phénylhydrazine nous a fourni une phénylhydrazone bien cristallisée fondant à 130 °C (la littérature donne comme point de fusion 128 et 129-130 °C [20, 21]).

A 6 *Essai d'obtention du nitrile glyoxylique*

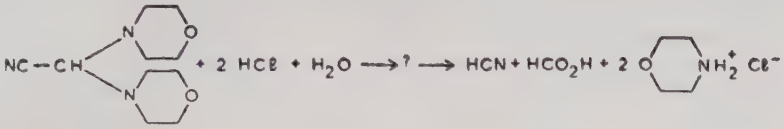
La réaction attendue dans l'hydrolyse du di(N-morpholino) acétonitrile par l'acide chlorhydrique aqueux est la suivante :



Or, lorsque l'on dose 211 mg du dérivé par l'acide chlorhydrique décinormal, le virage de l'indicateur se produit non pas quand on a ajouté 20 cm³ de réactif comme prévu, mais 10 cm³ exactement.

D'autre part, si on traite le composé dimorpholiné par un excès d'acide aqueux, et si, après avoir saturé la solution de sulfate de sodium, on extrait à l'éther, la solution éthérée dégage une nette odeur d'acide cyanhydrique. Cette présence d'acide cyanhydrique a pu être vérifiée aisément à l'aide du test au mélange acétate de benzi-

dine-acétate de cuivre [22a]. La molécule a donc été scindée en deux parties suivant le schéma de principe :



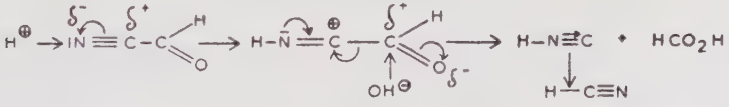
La libération d'acide formique a pu être démontrée par le test de Eegriwe [22b] après réduction de l'acide en formaldéhyde par l'hydrogène naissant obtenu par action de la poudre de magnésium sur l'acide chlorhydrique.

La présence de l'acide formique libéré permet d'expliquer que le dosage alcalimétrique ne nécessite que la moitié de la quantité d'acide chlorhydrique prévue.

Deux suppositions peuvent être faites concernant le mécanisme de cette réaction :

a) Le composé gem-dimorpholiné est hydrolysé avec formation de l'aldéhyde prévu, et cet aldéhyde est aussitôt scindé par action de l'eau en acides cyanhydrique et formique.

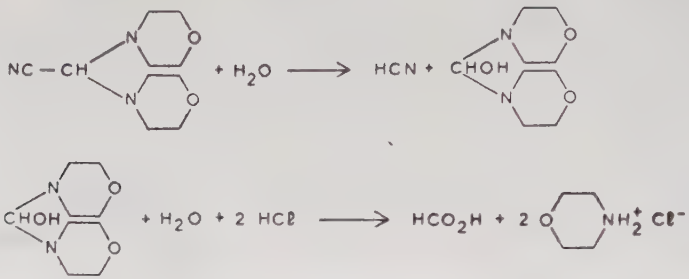
On peut imaginer une attaque électrophile d'un proton sur l'azote polarisé négativement, puis addition d'un ion hydroxyle sur le carbone aldéhydique, cette addition étant précédée de la coupure de la molécule, ou se produisant simultanément avec cette dernière :



Il est d'ailleurs possible que, si l'hydrolyse a lieu avant la décomposition, on soit en présence de l'hydrate d'aldéhyde plutôt que de l'aldéhyde lui-même ; mais cette éventualité ne change rien à la solution proposée ; au contraire, la présence de deux groupements hydroxyle favoriserait une plus grande charge négative sur l'azote, d'où une attaque plus rapide du proton ; la coupure de la molécule conduirait à l'acide cyanhydrique et à l'acide orthoformique, ce dernier se déshydratant en acide formique.

b) La réaction de rupture pourrait aussi avoir lieu directement sur le composé gem-dimorpholiné, l'hydrolyse de la partie diaminée

se faisant ultérieurement pour fournir l'acide formique, ceci suivant les schémas :



La rupture de la molécule s'expliquerait de la même façon que ci-dessus.

Il est vraisemblable que seule la première solution soit à retenir. En effet, le di(N-morpholino) acétonitrile se dissout très rapidement dans l'eau acidulée à froid ; par contre, il ne se dissout que très lentement dans l'eau sodée, même à 50 °C. Les composés formés étant solubles dans les deux cas, ceci semble indiquer que la vitesse de réaction est définie par l'hydrolyse acide du groupement gem-di(N-morpholiné) en groupement carbonyle. D'autre part, un composé comparable, le di(N-morpholino) acétate d'éthyle, s'hydrolyse également de façon rapide dans l'eau acidulée, et plus difficilement dans l'eau sodée.

A 7 *o-phtalaldéhyde*

On dissout 21,1 g d'$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tétrabromo *o*-xylène dans 160 g de morpholine anhydre et désoxygénée. Le bain est chauffé à 45 °C pendant trois heures. Après avoir refroidi le mélange, on l'additionne lentement à 185 cm³ d'acide chlorhydrique concentré additionné de morceaux de glace. On sature la solution de sulfate de sodium, et on extrait par dix parties d'éther de 50 cm³. On lave cet éther par très peu d'une solution de bicarbonate de sodium saturée de sulfate de sodium. On concentre l'éther jusqu'à un volume de 50 cm³ environ. Par addition d'éther de pétrole, on obtient au réfrigérateur une première récolte de 4 g d'aiguilles fondant à 53-54 °C. La solution-mère, diluée par de l'éther, est traitée au norite, puis lavée au bicarbonate. Finalement, on obtient au total 5,1 g d'*o*-phtalaldéhyde, soit un rendement de 76 %.

Une recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole conduit à de belles aiguilles fondant à 55 °C (la littérature donne des points de fusion variant de 52 à 56-57 °C).

Remarque. — L'intérêt de cette méthode réside surtout dans la rapidité avec laquelle on peut parvenir à l'aldhéhyde à partir du tétrabromé correspondant. L'ensemble des opérations, — non com-

prises les cristallisations —, peut être réalisé en cinq heures. Or, la méthode de Thiele et Günther [4], reprise par plusieurs chercheurs, et donnant des rendements semblables, nécessite un chauffage de quarante à cinquante heures du composé tétrabromé dans une solution hydroalcoolique d'oxalate de potassium, et un entraînement de l'*o*-phtalaldéhyde à la vapeur d'eau, ce qui n'est nullement nécessaire par la méthode à la morpholine, le composé étant obtenu suffisamment pur.

A 8 *Chloro-4 o-phtalaldéhyde*

Ce composé, inconnu jusqu'alors, est obtenu de façon très aisée à partir de l'α,α,α′,α′-tétrabromo chloro-4 *o*-xylène.

On dissout 22,8 g (M/20) de ce dernier dans 140 g de morpholine. La température du bain est gardée à 40-45 °C pendant trois heures, puis elle est montée à 50 °C en une demi-heure. Après refroidissement, on filtre le précipité. Celui-ci, d'une masse de 60 g environ, contient la plus grande partie du composé tétramorpholiné (en effet, la masse de bromure attendue est de 33,6 g).

L'ensemble précipité-filtrat est jeté peu à peu sur un mélange de 160 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 300 à 350 g de glace. La dissolution se fait lentement sous agitation magnétique : on extrait ensuite par quatre parties d'éther, puis par trois parties d'acétate d'éthyle. Chaque solution est lavée par une solution diluée de bicarbonate. La solution éthérée, après concentration et addition d'éther de pétrole, fournit au réfrigérateur de fins cristaux jaune pâle fondant à 78 °C. La solution dans l'acétate d'éthyle, concentrée et refroidie, ne fournit qu'une faible récolte. Au total, on obtient 7,1 g de chloro-4 *o*-phtalaldéhyde (rendement 84 %), les dernières fractions récupérées étant moins pures. Des recristallisations ultérieures n'augmentent pas le point de fusion.

$C_8H_5O_2Cl$	Calc. %	C 56,87	H 2,97	O 18,99	Cl 21,07
	Tr.	56,88	2,96	18,83	21,26

Ce composé ne peut se conserver très longtemps à l'air ambiant, et il doit être utilisé dans les jours suivant sa préparation. On le conservera beaucoup plus longtemps si on le protège de l'air et de la lumière.

A 9 *Bromo-4 o-phtalaldéhyde*

Sur un bain d'eau maintenu à 50 °C pendant trois heures, on met une solution de 5 g d'α,α,α′,α′-tétrabromo-4 *o*-xylène (M/100) dans 36 g de morpholine. La solution se colore beaucoup plus que dans le cas de l'homologue chloro-4. On obtient un précipité pesant 11 g environ, formé du bromure de morpholinium et de la plus grande partie du dérivé tétramorpholiné. On jette le précipité et le résidu de la solution-mère, obtenu après distillation de l'excès de morpholine,

dans 15 cm³ d'acide chlorhydrique concentré additionné de quelques morceaux de glace. On extrait à l'éther, et on procède comme dans le cas du chloro-4 *o*-phtalaldéhyde. Mais cette fois on ne parvient pas à un composé cristallisé. On met alors la récolte dans un ballon de 500 cm³ avec de l'eau légèrement acidulée par HCl, et on procède à un entraînement à la vapeur d'eau. Le distillat est saturé de sulfate de sodium et extrait à l'éther. L'évaporation de l'éther laisse un produit presque blanc fondant à 98 °C ; la récolte est de 1,3 g (61 %). Une recristallisation dans le mélange éther-éther de pétrole conduit à un produit bien cristallisé fondant à 100 °C.

$C_8H_5O_2Br$	Calc. %	C	45,07	H	2,35	O	15,02	Br	37,56
	Tr.		44,90		2,41		15,04		37,63

La préparation du bromo-4 *o*-phtalaldéhyde avait déjà été tentée par Weygand et ses collaborateurs [23]. Par action de l'acide chromique en milieu acéto-sulfurique, partant de 30 g de bromo-4 *o*-xylène, ces auteurs avaient obtenus 6 g du tétra-acétate correspondant, soit un rendement inférieur à 9 % en produit brut. De plus, après hydrolyse sulfurique, la recristallisation avait été faite dans le méthanol, ce qui avait conduit, non pas au bromo-4 *o*-phtalaldéhyde, mais au bromo-6 diméthoxy-1,3 phtalane. Il est d'ailleurs très intéressant de noter que ce dernier composé mène par hydrolyse chlorhydrique au bromo-4 *o*-phtalaldéhyde, puisque Weygand parvient, à partir de la solution chlorhydrique, et sans extraction intermédiaire, à condenser le glyoxal en présence d'ions cyanure (voire page 73) pour obtenir la bromo-6 dihydroxy-2,3 naphtoquinone-1,4 attendue. Il est donc vraisemblablement possible de condenser le glyoxal sur les *o*-phtalaldéhydes sans chercher à extraire ces derniers de la solution acide préparée par addition du composé gem-dimorpholiné à un excès d'acide chlorhydrique.

D'autre part, nous retrouvons ici la configuration phtalanique obtenue par hydrolyse partielle de l'α,α,α',α'-tétra(N - morpholino) *o*-xylène ; ceci peut être considéré comme une confirmation de la structure du composé que nous avions obtenu (voir page 48).

A 10 *Nitro-4 o-phtalaldéhyde*

Ce composé est sans aucun doute l'*o*-phtalaldéhyde substitué que nous avons obtenu avec le plus de difficultés, et avec les plus mauvais rendements. Les résultats ne sont pas plus concluants dans le cas où l'on isole le composé tétramorpholiné intermédiaire que lorsqu'on acidifie directement le mélange hétérogène obtenu par action de la morpholine sur le tétrabromé correspondant. Ceci semble dû au fait que l'aldéhyde obtenu se condense très facilement en milieu aqueux ; nous avons en particulier réussi à isoler un produit orangé présentant un caractère basique et fondant à 119 °C, mais nous n'avons pas résolu le problème de sa structure.

Dans tous nos essais de préparation, nous avons fait réagir un excès de morpholine sèche sur l'α,α,α,'α'-tétrabromo nitro-4 *o*-xylène, à 45-50 °C, pendant deux heures trente à trois heures. Quelles que soient les opérations intermédiaires, nous obtenons, après traitement par l'acide chlorhydrique et extraction par l'éther, une huile jaune présentant les caractères analytiques d'un *o*-phtalaldéhyde. La seule méthode ayant permis d'isoler le produit cherché est la suivante : on traite le résidu huileux ci-dessus par l'éther de pétrole (E = 60-70 °C) bouillant ; celui-ci ne dissout qu'une partie de la récolte, et, par refroidissement laisse déposer des aiguilles fondant à 73 °C ; le rendement par rapport au composé halogéné de départ n'est que de 10 à 15 % ; des essais de recristallisation n'ont jamais permis d'obtenir un point de fusion plus élevé ; au contraire, il est parfois impossible de recristalliser le composé.

$C_8H_5NO_4$	Calc. %	C 53,63	H 2,79	N 7,82	O 35,75
	Tr.	53,82	3,21	7,74	35,20

A 11 *Essai d'obtention du chloro-3 o-phtalaldéhyde*

Toutes les tentatives pour parvenir à ce composé ont échoué. Ceci s'explique, d'une part, par la stabilité d'un intermédiaire monomorpholiné (voir page 53), et d'autre part, par la grande tendance à la condensation de l'aldéhyde. Ces deux considérations conduisent à une incompatibilité : nécessité de chauffer pour obtenir l'hydrolyse totale, et fragilité de l'aldéhyde. Notons cependant que l'étude analytique du produit obtenu par hydrolyse partielle ne laisse aucun doute sur la présence du chloro-3 *o*-phtalaldéhyde lié à une molécule de morpholine.

A 12 *Essai d'obtention du dibromo-4,5 o-phtalaldéhyde*

Nous ne sommes pas parvenu à isoler ce produit de façon satisfaisante. La remarquable stabilité de composés intermédiaires partiellement hydrolysés oblige à faire bouillir ces corps dans une solution d'acide chlorhydrique pour obtenir l'hydrolyse totale. Malheureusement, ceci semble conduire à une hydrolyse partielle des halogènes nucléaires avec formation de phénol. Par exemple, si, partant d'α,α,α'.α'-tétrabromo dibromo-4,5 *o*-xylène, on procède comme il est dit page 52, on obtient en particulier un précipité formé de bromure de morpholinium et de produit tétramorpholiné. On jette ce précipité dans un mélange de 50 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de glace ; une extraction à l'éther ne donne rien. On verse la solution aqueuse hétérogène dans un ballon de 500 cm³, et on procède à une distillation. Un produit est entraîné ; il est repris par beaucoup d'éther dans lequel il est assez peu soluble. Par addition d'éther de pétrole, on obtient, après évaporation, de petits cristaux fondant à 153 °C, présentant les

caractères analytiques d'un *o*-phtalaldéhyde, mais ne fournissant pas une analyse élémentaire correcte : les pourcentages obtenus correspondraient à un mélange de 75 % de dibromo-4,5 *o*-phtalaldéhyde et de 25 % de bromo-4 hydroxy-5 *o*-phtalaldéhyde :

Calc. (mélange)	C 35,14	H 1,57	O 13,46	Br 49,83
Tr.	34,81	1,87	13,26	50,10

La partie extraite du ballon par l'acétate d'éthyle conduit à un produit plus pur, fondant à 155 °C.

Par contre, les corps obtenus sans traitement par une solution chlorhydrique bouillante contiennent encore un pourcentage appréciable d'azote.

Néanmoins, nous avons pu prouver de façon satisfaisante la présence de l'*o*-phtalaldéhyde cherché dans les essais ci-dessus par condensation avec l'acétone (voir chapitre IV).

A 13 *Remarque*

Nous avons résumé les données relatives à la préparation des aldéhydes dans les tableaux X a et X b ci-dessous :

TABLEAU X a

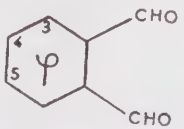
Cas des aldéhydes-prototypes

Aldéhydes	Mode d'évaluation du rendement (*)	Rendement %
C_6H_5-CHO	m	82
NO_2-4 C_6H_4-CHO	h	91
*di*Cl-3,4 C_6H_3-CHO	h	86
C_6H_5-CO-CHO	m	88
H_5C_2 O_2C-CHO	m	59

(*) m, le rendement est évalué par rapport au dérivé gem-dimorpholiné ; h, le rendement est évalué par rapport au dérivé gem-dihalogéné (sans extraction intermédiaire du gem-dimorpholiné).

TABLEAU X b

Cas des *o*-phtalaldéhydes (*)

	Substituant	F (°C)	R %
	H	55	76
	Cl-4	78	84
	Br-4	100	61
	NO_2-4	73	10 à 15
	diBr-4,5	(155)	—

(*) Les rendements sont calculés à partir des composés halogénés.

B) GÉNÉRALITÉ DE LA MÉTHODE

L'hydrolyse des composés gem-dihalogénés aldéhydiques en aldéhydes ne peut présenter d'intérêt que dans les cas où l'on obtient de façon relativement aisée les produits halogénés à partir des carbures correspondants. C'est le cas, par exemple, de certains dérivés du toluène, des xylènes, et autres polyméthylbenzènes. C'est aussi le cas de composés tels que l'acétophénone à partir de laquelle on parvient aisément à l'α,α-dibromo acétophénone.

L'efficacité de la méthode à la morpholine sur les quelques prototypes considérés nous incite à penser qu'elle peut être généralisée à tous les dérivés gem-dihalogénés juxtanucléaires du benzène. D'autre part, elle peut vraisemblablement être appliquée à tous les composés du type R-CO-CHX_2, pour parvenir aux aldéhydes-cétones R-CO-CHO, d'accès difficile.

Plus généralement, la méthode semble pouvoir donner de bons résultats pour tous les composés du type R-CHX_2 dans lequel R est un radical attracteur d'électrons. Il s'ensuit que des composés tels que R-CX_2-R′ dans lesquels R et R′ sont des radicaux alcoyle doivent être très peu réactifs vis-à-vis de la morpholine ; l'expérience suivante nous le confirme.

Si nous dissolvons dans un excès de morpholine du dichloro-2,2 propane, la réaction attendue ne se produit pas, même à l'ébullition ; si l'empêchement stérique peut être invoqué, il semble qu'il ne soit pas une raison suffisante pour expliquer cet échec.

L'application de la méthode à des composés « cétoniques » ne risque donc d'être intéressante que pour des corps présentant au moins une substitution ayant un caractère attracteur. D'ailleurs l'obtention des gem-dihalogénés cétoniques est généralement difficile à partir des carbures, sauf dans le cas de corps tels que le diphénylméthane, dont le composé dihalogéné semble justement être justiciable de la méthode à la morpholine.

Le cas des corps contenant, adjacent au carbone gem-dihalogéné, un carbone portant un hydrogène, risque d'autre part d'être sans intérêt du fait de la possibilité de départ d'une molécule d'acide halohydrique. C'est ainsi que l'action de la morpholine sur le tétrabromo-1,1,2,2 éthane conduit au tribromo-1,1,2, éthylène et à la libération d'une molécule d'acide bromhydrique.

Dans le cas des halogénures de méthylène, on parvient comme prévu au di(N-morpholino) méthane, hydrolysable en formaldéhyde.

En ce qui concerne la généralisation de la méthode à d'autres amines secondaires saturées, on peut sans doute utiliser, au lieu de morpholine, de la pipéridine ou de la pyrrolidine. Les essais que nous avons tentés avec la pipéridine sont concluants : les composés préparés fondent plus bas que ceux obtenus avec la morpholine, et, si la réaction est plus rapide, il semble par contre apparaître davantage de produits secondaires.

CHAPITRE IV

ETUDE SUCCINCTE

DES NOUVEAUX o-PHTALALDÉHYDES SUBSTITUÉS

Les *o*-phtalaldéhydes obtenus, comme l'*o*-phtalaldéhyde non substitué, se décomposent peu à peu à la lumière en un mélange de produits complexes.

Ils attaquent la peau en la colorant en teintes foncées. L'action sur le papier est analogue. D'odeur assez agréable, ils provoquent une irritation des muqueuses nasales, rappelant celle provoquée par le poivre.

L'*o*-phtalaldéhyde non substitué se dissout assez difficilement dans l'eau, mais une fois dissous, il est très difficile à extraire, quels que soient les solvants extracteurs utilisés. Seekles [24], a montré qu'il se formait un monohydrate F = 45,3 °C. Il s'avère que les dérivés substitués sont également difficiles à extraire des solutions aqueuses, mais à un degré moindre. Lors des extractions, on aura néanmoins intérêt à saturer la solution aqueuse par un sel minéral très soluble, tel que le sulfate de sodium.

A) CARACTÈRES ANALYTIQUES

A 1) *Réaction avec acide acétique et ammoniaque*

Thiele et Winter [25] avaient remarqué qu'il se produisait une coloration bleu foncé par addition successive d'ammoniaque et d'acide acétique à une solution aqueuse diluée d'*o*-phtalaldéhyde. Si la solution est concentrée, on obtient un précipité bleu-noir. Cette réaction est très sensible, et nous a permis de contrôler la présence d'*o*-phtalaldéhyde dans nos expériences d'hydrolyse.

Cette réaction se produit aussi avec les *o*-phtalaldéhydes substitués. Ceci nous a fourni une méthode de recherche qualitative très simple, et nous a même permis d'évaluer de façon relativement précise la quantité d'aldéhyde restant dans les liqueurs-mères lors des extractions.

Seekles [26] a voulu utiliser cette réaction pour une détermination colorimétrique quantitative de l'ammoniac. Malheureusement, il n'est

pas parvenu à des résultats concluants. Il explique cet échec de la façon suivante : différents composés colorés se formeraient suivant les concentrations respectives des réactifs, ce qui justifierait les écarts trouvés à la loi de Beer. L'auteur n'a d'ailleurs jamais pu isoler un seul des produits se formant dans la réaction.

Les *o*-phtalaldéhydes substitués conduisent aussi, par action de l'acide acétique et de l'ammoniaque, à un mélange de corps colorés, et il nous a été impossible d'isoler un composé déterminé. Les colorations obtenues sont variables avec la substitution : si l'*o*-phtalaldéhyde donne un bleu foncé, par contre les dérivés chloro-4 et bromo-4 donnent un vert sombre, alors que le nitro-4 conduit à une coloration se rapprochant du brun. Mais ces différentes teintes ne peuvent fournir un test analytique valable pour déceler la substitution, car les couleurs des précipités ou les colorations des solutions sont très variables suivant les concentrations utilisées, et surtout suivant la pureté des aldéhydes.

Néanmoins, cette réaction nous a permis d'élaborer un test permettant de rechercher qualitativement la présence de deux groupements dibromométhyle placés en position ortho sur un cycle benzénique :

Recherche qualitative des α,α,α',α'-tétrabromo o-xylènes

Dans un tube à essais, on verse un cm^3 de morpholine dans laquelle on dissout 30 à 50 mg de composé tétrabromé. On porte rapidement à l'ébullition. On refroidit. Dans un second tube à essais, on verse 1 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré ; on y ajoute, sous refroidissement, la première solution. Après agitation, on met la moitié de la solution obtenue sur un verre de montre ; l'autre moitié est portée rapidement à l'ébullition, puis versée également sur un autre verre de montre. Sur chaque fraction, on ajoute quelques gouttes d'acide acétique, puis d'ammoniaque. Dans l'un ou l'autre cas, on doit obtenir un précipité ou une nette coloration.

Remarque 1. — Il est nécessaire de ne pas porter toute la solution chlorhydrique à l'ébullition, car cette opération est nuisible au bon fonctionnement du test dans le cas du dérivé chloro-3, peu utile s'il s'agit du nitro-4 ; par contre, elle est indispensable dans les autres cas.

Remarque 2. — Les *o*-phtalaldéhydes étant des corps conduisant très facilement à des produits condensés, toutes les opérations ci-dessus devront être menées très rapidement.

Nous résumons les observations faites dans le tableau suivant :

Substitution	Solution dans la morpholine		Solution dans H Cl		Action de l'acide acétique et de l'ammoniaque
	Tempér. atteinte	Color.	Tempér. atteinte	Color.	
H	Ebull.	Jaune	Ebull.	Rouge	Bleu-noir
Cl-3	Ebull.	Jaune	A froid	Rouge	Brun-foncé
Cl-4	Ebull.	Jaune	Ebull.	Rouge	Vert-foncé
Br-4	Ebull.	Jaune	Ebull.	Jaune-brun	Vert-noir
di-Br-4,5	Ebull.	Jaune	Ebull. ou à froid	Jaune-brun	Brun-foncé
NO_2-4	Ebull.	Orangé-rouge	Ebull. ; à froid	Rouge-brun Rouge-brun	Brun-rouge Brun-noir

A 2) *Action des réactifs carbonyliques*

Un réactif tel que l'hydroxylamine peut conduire, suivant les conditions expérimentales, par action sur l'*o*-phtalaldéhyde, à des composés variés. Münchmeyer, qui, le premier, avait tenté cette réaction, pensait avoir obtenu le dioxime [27] ; Thiele et Winter [28] montrèrent d'abord que le produit obtenu contenait deux atomes d'hydrogène de moins que le dioxime attendu ; puis Thiele et Falk [29] prouvèrent que ce produit était le phtalimidoxime. En 1924, Seekles reprit l'étude de cette réaction, mais ses résultats furent peu concluants [26]. Par contre, Griffiths et Ingold [30] ont pu isoler deux composés isomères du monooxime de l'*o*-phtalaldéhyde ; malheureusement, ces auteurs ne garantissent pas la reproductibilité de toutes leurs expériences.

De même que l'hydroxylamine, la phénylhydrazine réagit aisément sur l'*o*-phtalaldéhyde. Thiele et Falk [29] ont préparé un composé qui, d'après l'analyse élémentaire, semble être la bis-(phénylhydrazone), mais qui a un point de fusion variable avec la durée de chauffage. Deux formes isomères de la bis-(*p*-nitro phénylhydrazone) auraient été isolées par Seekles, mais ces formes ne sont pas précisées.

Nous avons fait réagir le chlorhydrate de phénylhydrazine en solution aqueuse sur les *o*-phtalaldéhydes préparés. Nous obtenons dans chaque cas un précipité jaune, sauf dans le cas du nitro-4 *o*-phtalaldéhyde où le précipité obtenu est rouge-orangé. Malheureusement, tous les produits isolés ont un point de fusion variable avec les conditions expérimentales, et se révèlent sans intérêt pour la caractérisation des aldéhydes préparés.

La réaction des *o*-phtalaldéhydes avec la *p*-nitro phénylhydrazine ne présente pas plus d'intérêt.

A 3) *Spectres I.R.*

Les spectres d'absorption infra-rouges ont été établis, pour les *o*-phtalaldéhydes préparés, entre 5,5 et 6,1 μ. Les dérivés dibromo-4,5 et Cl-3, bien que non isolés à l'état pur, nous ont fourni des spectres concordants.

Comme pour l'*o*-phtalaldéhyde non substitué, nous trouvons toujours une bande d'absorption importante aux environs de 1 700 cm^{-1}. Uue seconde bande d'absorption moins intense, presque confondue avec la première dans le cas des dérivés chloro-4 et bromo-4, se présente dans la même région.

Les composés tétramorpholinés correspondants n'absorbent pas dans cette région, pas plus que le di(N-morpholino)-1,3 phtalane.

Remarque. — Nous avons également établi les spectres des tétrabromo *o*-xylènes préparés, entre 3 et 3,5 μ. Tous ces corps présentent une bande importante vers 3 050 cm^{-1} ; une absorption moins importante, mais très nette, sauf dans le cas du dérivé Cl-3, se manifeste à une fréquence moins élevée (aux environs de 3 020 cm^{-1}).

Toutes les données numériques concernant ces spectres sont exposées dans le tableau XI de la page 74).

B) RÉACTIONS DE CONDENSATION

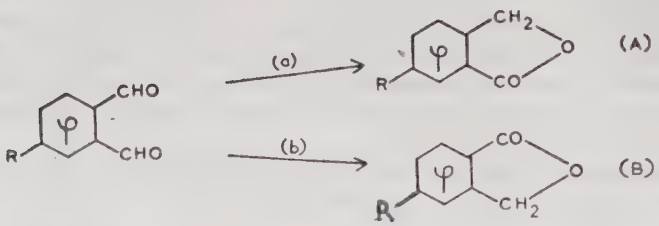
L'*o*-phtalaldéhyde réagit aisément sur de nombreux corps avec formation de composé bicyclique. La plupart du temps, la condensation est réalisée en milieu basique. On peut ainsi parvenir à des dérivés substitués de l'indanone-1 [29, 31], à la β-γ-benzotropolone [32], à la dihydroxy-2,3 naphtoquinone-1,4 [33], et à d'autres produits variés [34, 35, 36].

D'autre part, l'*o*-phtalaldéhyde peut subir une condensation intramoléculaire : c'est ainsi que, dans la potasse concentrée, il subit une réaction de Cannizzaro interne pour conduire au phtalide.

Lorsque la molécule d'*o*-phtalaldéhyde est mono-substituée, elle devient dissymétrique, et on peut attribuer deux formules isomères aux composés de condensation formés. Nous avons cherché à résoudre ce problème dans le cas de la condensation en phtalide.

B 1) *Action de la potasse concentrée*

Partant d'un *o*-phtalaldéhyde dissymétrique, on peut obtenir, par action de la potasse concentrée, le produit A ou le produit B :



Les produits A et B, ayant été préparés par d'autres méthodes ne permettant aucun doute sur leur structure, nous fournissent un moyen aisé de déterminer si la réaction s'est faite par la voie (a) ou par la voie (b).

Nous avons choisi les exemples du chloro-4 et du bromo-4 *o*-phtalaldéhyde. Les opérations réalisées étant les mêmes sur les deux exemples, nous ne les exposerons que sur l'exemple du dérivé chloro-4 :

Dans un Erlenmeyer de 150 cm³, on met environ 300 mg de chloro-4 *o*-phtalaldéhyde en suspension dans 50 cm³ de potasse 10 N. L'agitation est magnétique. L'aldéhyde semble se dissoudre pour faire place à un autre précipité blanc. Au bout de cinq heures, on abandonne le mélange pour douze heures sans agitation. On procède ensuite à une première extraction par le chloroforme : on obtient un produit fondant à 110-112 °C. On acidifie ensuite la solution jusqu'à un pH voisin de 2. On extrait par l'éther ; cette dernière solution conduit à un corps fondant à 140-145 °C avec sublimation en fines aiguilles fondant elles-mêmes aux environs de 100 °C.

Or, les points de fusion trouvés dans la littérature pour le chloro-6 phtalide sont 110 °C [37] et 112 °C [38] ; pour l'acide chloro-5 hydroxyméthyl-2 benzoïque, on trouve 145 °C [38] ; par contre, le chloro-5 phtalide fond à 153,5-154 °C [38, 39], et l'acide-alcool correspondant n'est pas connu.

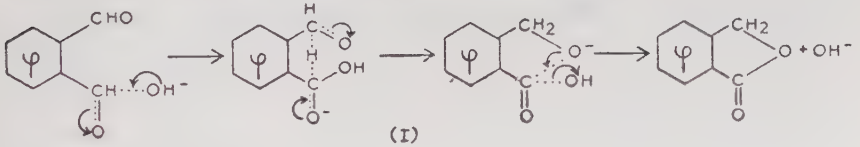
Il est donc très probable que nous nous trouvions en présence de la réaction suivant la voie (a). D'autres vérifications : déshydratation de l'acide-alcool, dosage acidimétrique, ont confirmé ce point de vue. Nous obtenons donc du chloro-6 phtalide à partir du chloro-4 *o*-phtalaldéhyde. Remarquons au passage que l'acide-alcool correspondant est très stable : c'est ainsi que le chloro-6 phtalide est dosable par la soude décinormale, à chaud, et que le refroidissement de la solution neutralisée permet d'obtenir au réfrigérateur des cristaux d'acide-alcool fondant à 146-147 °C. Tirouflet [38] avait déjà signalé la stabilité remarquable de cet acide-alcool.

L'action de la potasse concentrée sur le bromo-4 *o*-phalaldéhyde conduit de la même manière au bromo-6 phtalide.

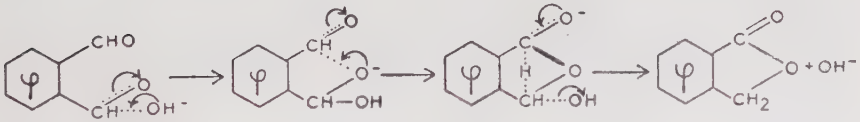
X = Cℓ, Br

De Barry-Barnett [40] avait proposé *a priori* le mécanisme (I) pour cette réaction : l'attaque de l'ion hydroxyle se fait sur le carbone aldéhydique conduisant au groupement carbonyle du phtalide.

Rien cependant n'interdit d'imaginer un mécanisme tel que (II), où l'attaque de l'ion hydroxyle se fait sur le carbone aldéhydique conduisant au groupement méthylène du phtalide.



(I)



(II)

Or, la substitution par un halogène sur le cycle benzénique provoque un appauvrissement électronique de tous les carbones du cycle, et l'effet se manifestera le plus nettement en position méta par rapport à l'halogène. Si l'on admet que le carbone adjacent a la même polarité, on doit conclure que l'ion hydroxyle attaquera le carbone aldéhydique situé en méta par rapport à l'halogène. Comme nous savons que le résultat de la cyclisation conduit à un phtalide substitué en position 6, où le carbonyle peut être considéré en position méta par rapport à l'halogène, nous devons donc admettre que la solution proposée par de Barry-Barnett est la plus valable.

Remarque. — Rien n'implique qu'il n'y ait pas formation intermédiaire d'acide-alcool, puis lactonisation. Mais cette supposition n'apporte aucun élément intéressant pour la résolution du problème, car le mécanisme de la réaction de Cannizzaro reste lui-même très discuté.

B 2) *Autres réactions de condensations*

B 2a — *Action de l'acétone*

En milieu basique, l'acétone se condense sur l'*o*-phtalaldéhyde suivant la réaction :

La présence d'un substituant sur l'*o*-phtalaldéhyde, en créant une dissymétrie de la molécule, pose un problème similaire à celui exposé ci-dessus.

Chloro-6(ou-5 ?) acétyl-2 indanone-1

842,5 mg (5M/1 000) de chloro-4 *o*-phtalaldéhyde et environ 1 g d'acétone sont mis dans un Erlenmeyer avec 50 cm³ d'eau. On ajoute une solution de 0,6 g de potasse dans 10 cm³ d'eau. Le mélange est agité pendant douze heures à la température ambiante. Au bout de ce temps, on obtient une solution jaune foncé contenant en suspension un précipité jaune sale. On filtre, et le filtrat est traité à trois reprises par l'éther. On ajoute ensuite à la solution aqueuse de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à milieu franchement acide. On extrait par l'éther, et après addition d'éther de pétrole à la solution, cette dernière laisse déposer après évaporation des cristaux jaune pâle fondant à 104 °C ; la récolte est de 700 mg (67 %).

$C_{11}H_9O_2Cl$	Calc. %	C 63,31	H 4,32	O 15,35	Cl 17,03
	Tr.	63,38	4,27	15,42	17,10

La fusion franche de ce composé et le fait que des cristallisations répétées ne font pas varier le point de fusion nous incitent à penser que nous nous trouvons en présence d'un corps bien défini, et non d'un mélange des deux isomères pouvant se former. Si nous tenons compte de ce que le chloro-4 *o*-phtalaldéhyde conduit, par action de la potasse concentrée, au chloro-6 phtalide, on peut admettre *a priori* que, la réaction de condensation avec l'acétone se produisant en milieu basique, on obtienne la chloro-6 acétyl-2 indanone-1 plutôt que l'isomère chloro-5 également possible.

Dibromo-5,6 acétyl-2 indanone-1

Nous n'avons pu isoler de façon convenable le dibromo-4-5 *o*-phtalaldéhyde. Pour tenter de prouver que nous avions bien obtenu ce composé accompagné d'impuretés (voir page 63), nous l'avons fait réagir sur l'acétone en milieu basique.

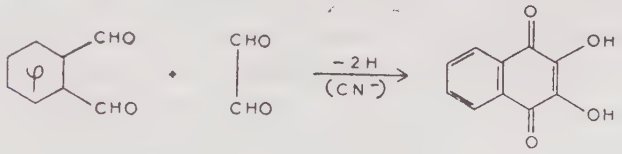
On dissout environ 300 mg de dibromo-4,5 *o*-phtalaldéhyde impur

dans 2,5 cm³ d'acétone ; on ajoute 30 cm³ d'eau ; le produit précipite sous la forme d'une très fine suspension. Une solution de 160 mg de potasse dans 10 cm³ d'eau est additionnée au mélange ; la solution verdit rapidement. Après avoir laissé deux heures sous agitation à la température ambiante, on procède de la même manière que dans l'expérience ci-dessus. On récolte de très fines aiguilles fondant à 190 °C mais le rendement est mauvais (de l'ordre de 20 % en admettant que nous soyons parti d'un dialdéhyde pur).

$C_{11}H_5O_2Br_2$	Calc. %	C 39,76	H 2,41	O 9,64	Br 48,19
	Tr.	39,93	2,35	9,80	47,57

B 2b — *Action du glyoxal*

Pour les mêmes raisons que ci-dessus, nous avons essayé de condenser le produit impur obtenu lors de l'essai de préparation du dibromo-4,5 *o*-phtalaldéhyde sur le glyoxal. La première condensation du glyoxal sur l'*o*-phtalaldéhyde a été réalisée par Weygand [43]. La réaction est la suivante :



(Dibromo-6-7 dihydroxy-2-3 naphtoquinone-1-4)

A un mélange de 16 cm³ d'une solution de carbonate de sodium 2N, 200 mg de cyanure de potassium, et 1 200 mg de composé bisulfitique du glyoxal, on ajoute une solution d'environ 500 mg de dibromo-4,5 *o*-phtalaldéhyde très impur dans 5 cm³ de dioxane. Il apparaît immédiatement un précipité bleu-violet. On agite vigoureusement le mélange pendant dix minutes. On lave la solution hétérogène par l'éther à deux reprises, puis on acidifie par HCl. Le précipité rouge obtenu est dissous dans environ 300 cm³ d'éther. Après avoir reprécipité le sel de sodium bleu-violet à l'aide d'une solution de carbonate de sodium 2 N, on filtre ce sel, et, après l'avoir lavé à l'éther on le jette sur de l'acide chlorhydrique dilué. Le produit, repris par l'éther, est recristallisé dans un mélange à 50 % d'acide acétique et d'eau. On obtient finalement une poudre cristalline rouge corail qui fond vers 250 °C, mais qui commence à se décomposer vers 235 °C. Ceci semble indiquer que nous ne soyons pas parvenu à un produit pur, car Weygand indique pour sa part des points de fusion nets pour les composés similaires qu'il a préparés.

Effectivement, l'analyse élémentaire confirme cette hypothèse, et

le faible pourcentage trouvé pour le brome, indique, comme nous l'avons signalé page 64, une hydrolyse partielle.

$C_{10}H_4O_4Br_2$	Calc. %	C 34,48	H 1,15	O 18,39	Br 45,98
	Tr.	34,16	1,96	19,02	43,50
		34,39	1,91	18,72	43,27

C/ *En résumé*, les *o*-phtalaldéhydes substitués en une autre position que la position *ortho*, présentent les mêmes propriétés essentielles que l'*o*-phtalaldéhyde lui-même. Signalons cependant que nous n'avons pu réaliser aucune condensation du nitro-4 *o*-phtalaldéhyde, ce composé se transformant rapidement en milieu aqueux basique en un mélange de produits que nous n'avons pas cherché à déterminer.

TABLEAU XI (*)

Absorption I.R.

A *o-phtalaldéhydes*

Substitution	Nombre d'ondes (cm^{-1}) (**)		
H	1719	*1700*	
Cl-4		*1708*	(1699)
Br-4		*1704*	(1698 ?)
NO_2-4		*1712*	1701
(*di*-Br-4,5)		*1709*	1696
(Cl-3) composé F = 133 °C, page 53.			1698

B α,α,α',α'-*tétrabromo* o-*xylènes*

Substitution	Nombre d'ondes (cm^{-1}) (**)		
H		*3053*	3025
Cl-4		*3053*	3018
Br-4		*3051*	3016
NO_2-4	3093	*3051*	3015
di-Br-4,5		*3051*	3016
Cl-3		*3051*	

(*) Ces mesures ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer double faisceau équipé d'un prisme de CaF_2 ; solvant : CCl_4.

(**) Les nombres correspondant aux plus fortes absorptions sont en italique ; ceux correspondant à des bandes peu nettes sont mis entre parenthèses.

CHAPITRE V

ESSAIS D'UTILISATION DE DÉRIVÉS GEM-DI(N-MORPHOLINÉS) AU LIEU D'ALDÉHYDES DANS CERTAINES RÉACTIONS DE CONDENSATION

La possibilité d'utilisation de composés gem-di(N-morpholinés) au lieu d'aldéhydes dans certaines réactions de condensation permettrait l'emploi, sous forme « potentielle », de certains aldéhydes qu'on ne peut facilement obtenir à l'état libre.

Nous avons choisi de faire nos essais de condensation des dérivés morpholinés sur le malonate d'éthyle, que nous avons cherché à condenser d'abord sur l'α,α-di(N-morpholino) toluène, puis sur le di(N-morpholino) acétonitrile.

1°) *α,α-di(N-morpholino) toluène*

Ce composé est obtenu, soit par action de la morpholine sur l'α,α-dibromo toluène, soit par action de l'amine sur le benzaldéhyde en présence de déshydratant (voir page 42).

Nous avons fait de nombreuses expériences en variant le plus possible les conditions opératoires.

a) *Utilisation d'acide chlorhydrique ou d'acide bromhydrique*

Une méthode a consisté à faire barboter de l'acide chlorhydrique ou de l'acide bromhydrique dans une solution dioxanique anhydre de dérivé gem-dimorpholiné et de malonate d'éthyle. Les résultats n'ont pas été concluants.

Ceci peut d'ailleurs s'expliquer par le fait que les acides utilisés ne parvenaient pas parfaitement anhydres dans la solution ; il se produisait une hydrolyse immédiate du composé gem-di(N-morpholiné) avec un dégagement de chaleur appréciable favorisant la formation de produits secondaires. Une preuve à porter à l'appui de cette explication : l'utilisation d'une solution éthérée de HCl, desséchée par contact de plusieurs jours avec de la drierite, nous a conduit à des rendements appréciables (de l'ordre de 50 %) en acide benzalmalonique.

b) *Utilisation d'acide acétique anhydre*

Nous avons réalisé plusieurs expériences avec des pourcentages variés de réactifs. L'expérience suivante nous a fourni les meilleurs rendements :

Dans environ 50 cm³ de dioxane sec, on dissout 2,64 g d'α,α-

di(N-morpholino) toluène et 1,60 g de malonate d'éthyle ; on ajoute 3 g d'acide acétique et 0,5 g de morpholine. On abandonne à température ambiante pendant huit jours. On filtre l'acétate de morpholinium précipité. On procède ensuite à une distillation de la solution. La partie qui distille sous 5 mm à une température supérieure à 140 °C est ajoutée à une solution de 1,5 g de potasse dans 20 cm^3 d'alcool absolu. Le mélange homogène obtenu est porté à l'ébullition pendant une heure ; le sel de potassium de l'acide benzalmalonique précipite. Après refroidissement et filtration, on dissout le précipité dans le minimum d'eau, et, par addition d'acide chlorhydrique concentré, on obtient un précipité d'acide benzalmalonique qui fond vers 200 °C avec décarboxylation.

La récolte, après dessication, pèse 1 g (52 %).

Une expérience similaire où, au lieu de 0,5 g de morpholine, on ajoute 1 g de cette substance, nous a conduit à un rendement identique.

c) *Utilisation d'acide acétique en présence de très peu d'eau*

Le rendement a été nettement amélioré par addition de quelques gouttes d'eau à la solution dioxanique. C'est ainsi que, partant des mêmes quantités que dans l'expérience ci-dessus, si on ajoute un g d'eau à la solution, on parvient à un rendement en acide benzalmalonique de l'ordre de 65 %.

Malheureusement, la présence d'eau nous ramène sensiblement au problème de la condensation de l'aldéhyde lui-même, par suite de l'hydrolyse au moins partielle du composé gem-di(N-morpholiné), et si, malgré tout, cette technique pourra être utile dans le cas d'aldéhydes difficiles à isoler, mais relativement stables, par contre elle ne résoudra en rien le problème de la condensation d'aldéhydes qui se décomposent en présence d'eau, tels que le nitrile glyoxylique qui existe sous forme « potentielle » facilement accessible dans le di(N-morpholino) acétonitrile.

2°) *Di(N-morpholino) acétonitrile*

On procède comme précédemment. Dans le cas de l'addition d'acide acétique et d'un peu de morpholine, il semble qu'il n'y ait aucune réaction. En utilisant une solution d'acide bromhydrique dans l'éther, qu'on mélange à une solution dans l'éther de composé morpholiné et de malonate d'éthyle, on parvient, après saponification, à un mélange huileux, contenant en particulier de l'acide malonique, et duquel nous n'avons rien pu extraire d'intéressant.

3°) *Conclusion*

Du nombre très limité de cas envisagés, il est difficile de tirer des extensions importantes de la méthode. Néanmoins, il est permis d'espérer que, dans le cas où l'aldéhyde pourra supporter la présence d'eau, nous pourrons obtenir condensation avec des rendements intéressants.

QUATRIÈME PARTIE

CONSIDERATIONS SUR LA REACTION DE LA MORPHOLINE SUR LES COMPOSÉS HALOGENES. MESURES CINETIQUES

CHAPITRE PREMIER

RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS HALOGÉNÉS SUR LA MORPHOLINE

Parmi les types de réactions organiques, la plus étudiée a certainement été la substitution nucléophile, c'est-à-dire le remplacement d'un substituant nucléophile par un autre substituant nucléophile, dans une série donnée de molécules. L'hydrolyse des dérivés monohalogénés et leur substitution en milieu anhydre ont apporté une importante contribution à cette étude.

Par contre, le cas des gem-dihalogénés a été beaucoup moins étudié, en particulier en milieu anhydre.

Les nombreuses expériences auxquelles nous avons procédé nous ont permis de tirer des conclusions qualitatives diverses.

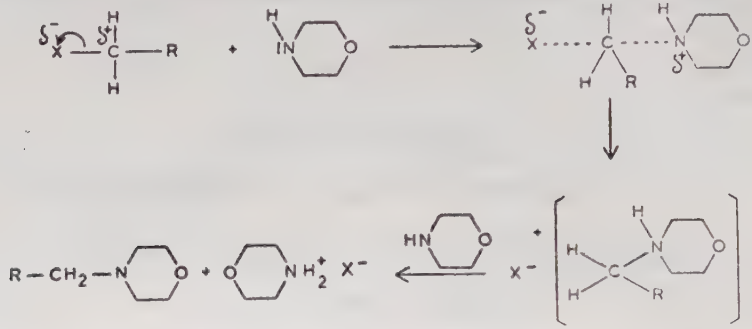
A) CAS DES MONOHALOGÉNÉS

La réaction de la morpholine sur les composés monohalogénés est une substitution nucléophile dans laquelle la morpholine joue le rôle de réactif nucléophile et le composé halogéné le rôle du substrat électrophile. La morpholine attaque par le doublet libre de l'azote ; ce dernier se loge sur le carbone électrophile portant l'halogène.

D'autre part, on peut penser que, dans le cas des monohalogénés,

la réaction est essentiellement bimoléculaire, ce que nous pouvons vérifier par cinétique (voir chapitre III).

La réaction qui se poursuit par la prise de HX par la morpholine non substituée, est très exothermique. La température à laquelle a



été menée la réaction a donc été choisie pour qu'on obtienne précipitation de l'halogénure sans emballement de la réaction. Ceci nous donne une idée relative, mais suffisamment nette pour une étude qualitative, de la réactivité du composé (tableau III, page 20).

A 1) *Nature de l'halogène*

Comme dans les expériences menées en milieu aqueux ou alcoolique, on observe deux classements distincts :

A 1a) Pour les halogènes situés sur une chaîne aliphatique, ou sur une chaîne latérale de composé aromatique, l'ordre croissant de réactivité est le suivant : Cl << Br < I. C'est ainsi que la réaction du bromure ou de l'iodure d'éthyle sur la morpholine doit être menée en milieu dilué à 0 °C, alors que dans le cas du chlorure d'éthyle, on peut procéder à la température ambiante, sans diluant.

Ce classement maintenant bien connu et expliqué était *a priori* inattendu si on ne considérait que la polarité relative des liaisons carbone-halogène, polarité fonction de la longueur de la liaison et des électronégativités relatives des atomes intéressés : les variations de moment dipolaire des liaisons étant peu importantes, on devait s'attendre à une faible différence dans la réactivité.

Mais si on considère la polarisabilité, qui dépend de la mobilité des électrons de liaison, on obtient le classement trouvé expérimentalement. Le tableau ci-dessous résume ces données [41, 42, 59] :

Liaison	Longueur (Å)	Polarité (Debyes)	Polarisabilité cm^3
C-F	1,41	1,51	1,72
C-Cl	1,76	1,56	6,53
C-Br	1,91	1,48	9,37
C-I	2,10	1,29	14,55

A 1b) Les halogènes liés directement à un carbone aromatique sont beaucoup moins réactifs. Lorsqu'il y a possibilité de réaction, on constate que la facilité avec laquelle elle se fait semble décroître du fluor à l'iode, mais la différenciation est plus difficile (cas des dinitro-2,4 halogénobenzènes). Dans ce cas, la réactivité ne semble donc fonction que de la polarité de la liaison ; on pourrait aussi conclure que, dans ce cas, la polarisabilité des liaisons carbone-halogène est beaucoup plus faible du fait de la présence du cycle benzénique.

A 2) *Nature du radical R*

La facilité de réaction dépend de la forme du radical et de sa structure.

A 2a) *Forme du radical*

Le tableau III nous montre que, pour une condensation en carbone donnée, et pour un halogène déterminé, la réaction se fait d'autant moins facilement que l'approche du carbone réactionnel est plus encombré. C'est ainsi qu'on doit procéder à 0 °C dans le cas du bromo-1 butane, et à la température ambiante dans le cas du bromo-1 méthyl-2 propane.

Il apparaît donc que l'encombrement de la molécule au voisinage du centre réactionnel est un facteur de diminution de la facilité de réaction, ce qui est normal dans le cas du type de réaction prévu pour les monohalogénés (substitution nucléophile bimoléculaire).

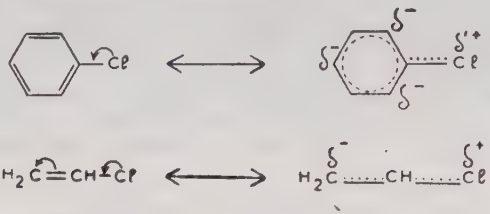
A 2b) *Structure du radical*

La réactivité décroît avec l'allongement du radical carboné. Ainsi, la réaction de la morpholine sur le bromure d'éthyle doit être menée dans un solvant à 0 °C ; par contre, la réaction sur le bromure de *n*-hexadécyle nécessite une température de 100 °C. On doit admettre un effet général donneur de la part des radicaux alcoyle, cet effet croissant avec le nombre d'atomes de carbone. Il est possible aussi que, dans le cas des carbures à condensation en carbone élevée, le centre réactionnel soit plus difficile à atteindre par le réactif.

Nous retrouvons aussi le fait que les halogénures de vinyle sont beaucoup moins réactifs que les halogénures d'alcoyle, eux-mêmes étant moins réactifs que les halogénures allyliques.

C'est ainsi que nous n'obtenons aucune réaction, même à l'ébullition, du chlorure de vinyle, alors que nous devons mener la réaction du chlorure d'allyle dans un bain à 0 °C. Les halogénures de vinyle peuvent être comparés aux halogénobenzènes non substitués, qui ne

subissent pas non plus la substitution. La possibilité de résonance exprimée par les schémas ci-dessous :



permet d'expliquer partiellement l'inertie de ces composés vis-à-vis de la morpholine.

Puisque, dans le cas des composés monohalogénés, la facilité de réaction est essentiellement fonction du caractère positif du carbone attaqué, la présence de substituants attracteurs d'électrons doit favoriser cette réaction ; au contraire, les substituants donneurs doivent produire l'effet inverse. C'est effectivement ce que nous constatons :

1°) L'α-bromo acétophénone réagit très brutalement, de même que le bromoacétate d'éthyle. Par contre, on doit chauffer à 50 °C, sans solvant annexe, le bromure de dodécyle.

2°) Alors que les halogénobenzènes nucléaires non substitués sont inertes, même à l'ébullition, vis-à-vis de la morpholine, la présence de substituants attracteurs d'électrons permet la réaction. Le chloro-2 nitrobenzène et le chloro-4 réagissent vers 100 °C. Par contre, le chloro-3 nitrobenzène ne réagit pas encore à l'ébullition (128 °C environ). Nous avons aussi fait réagir la morpholine sur les dinitro-2,4 halogénobenzènes. Toutes les expériences ont dû être menées en milieu dilué, à 0 °C, mais il n'a pas été possible de faire une distinction valable suivant la nature de l'halogène, le composé semblant réagir le plus facilement étant le dinitro-2-4 fluorobenzène.

Remarque. — Il était tentant d'étudier la mobilité relative des halogènes benzéniques nucléaires par une réaction du type ci-dessus. Dès 1937, N.S. Wales [43] y avait déjà songé, recherchant les cas où il pouvait substituer la pipéridine ou la morpholine à un atome d'halogène nucléaire. A partir de 1951, J.A. Brieux [44, 45] en Argentine, N.B. Chapman [46, 47, 48] en Angleterre, et leurs collaborateurs, ont mesuré des constantes de vitesse de réaction d'amines avec divers halogénonitrobenzènes. Si nous excluons le cas des composés fluorés qui s'est révélé spécial [47], les mesures ont conduit à admettre une réaction du second ordre.

A 3) *Compétition des réactions de substitution et d'élimination*

Il s'est avéré que, dans tous les cas traités, sauf un, la morpholine réagit sur les composés monohalogénés en se substituant à l'halo-

gène. Seul, le bromure de tert-butyle, — qui est d'ailleurs l'unique exemple d'halogénure tertiaire étudié —, n'a pas fourni l'amine tertiaire ; il s'est formé du méthyl-2 propène, que nous avons caractérisé par addition de brome [49].

B) CAS DES GEM-DIHALOGÉNÉS

Les expériences relatives à ces composés ont été beaucoup moins nombreuses que celles relatives aux composés monohalogénés. Néanmoins, nous pouvons faire les remarques suivantes :

B1) La réaction de la morpholine anhydre sur un corps gem-dihalogéné peut être représentée comme une attaque nucléophile, par l'amine, du carbone halogéné, et l'attaque sera d'autant plus aisée que ce carbone sera appauvri électroniquement. Le fait que le dibromoacétate d'éthyle et le dibromoacétonitrile réagissent à froid sur la morpholine en est une confirmation.

B2) Comme dans le cas des monohalogénés, les composés bromés sont plus réactifs que les dérivés chlorés. C'est ainsi que si la réaction de la morpholine sur l'α,α-dibromo toluène est complète à 65 °C, il faut atteindre 90 °C pour obtenir les mêmes résultats, dans un temps comparable, sur l'α,α-dichloro toluène.

B3) Les α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylènes substitués en position 4 par un halogène ou un groupe NO_2 semblent au moins aussi réactifs que le produit non substitué. Par contre, le substitué Cl-3 est beaucoup moins réactif.

CHAPITRE II

MESURES CINETIQUES

Pour tenter d'apporter une contribution à l'étude de la réactivité des composés halogénés en milieu anhydre, nous avons recherché des données cinétiques dans la variation d'absorption U.V. d'un mélange réactionnel en fonction du temps.

A) PRINCIPE ET RÉALISATION DE LA MESURE

L'appareil de mesure est un spectrophotomètre Jobin-Yvon qui fournit :

— soit la densité optique relative de la solution de mesure par rapport à une solution témoin ;

— soit le pourcentage de transmission.

L'étude de la concentration des réactifs dans le temps est faite par mesure de densité optique.

Si on appelle I_o l'intensité incidente, et I_e et I_e' les intensités émergentes de la cuve témoin et de la cuve de mesure, on a :

$$D_t = \log \frac{I_o}{I_e} \quad \text{et} \quad D_m = \log \frac{I_o}{I'_e}$$

où D_t et D_m sont les densités optiques relatives à la solution témoin et à la solution de mesure.

Par réglage, on s'arrange pour que $D_t = O$. La mesure de densité optique relative correspond donc à la différence des densités optiques absolues : $M = D_m - D_t$.

Si l'on admet que les différentes espèces chimiques suivent la loi de Beer-Lambert, la densité optique relative à un composant sera $D = \varepsilon cl$, où ε est le coefficient d'extinction moléculaire du corps c sa concentration molaire, et l l'épaisseur de la cuve en centimètres.

La densité optique relative à la cuve témoin est donc :

$$D_t = l_t \Sigma \varepsilon_i c_i \qquad \text{De même} \qquad D_m = l_m \Sigma \varepsilon_j c_j$$

$$M = D_m - D_t = l_m \Sigma \varepsilon_j c_j - l_t \Sigma \varepsilon_i c_i$$

On couple les cellules de telle façon que $l_m = l_t$.

$$M = l(\Sigma \varepsilon_j c_j - \Sigma \varepsilon_i c_i)$$

Si les deux cellules contiennent des composants communs en concentration égale (solvant), on a finalement :

$$M = l\Sigma\varepsilon_k c_k$$

où ε_k et c_k représentent les coefficients d'extinction et les concentrations relatifs aux composants qui ne sont pas communs aux deux cellules. Dans le cas où un seul de ces composants absorbe à la longueur d'onde utilisée, on a : $M = l\varepsilon c = Kc$, où K est une constante. La mesure est alors proportionnelle à la concentration. Connaissant la concentration à un instant donné, on peut donc suivre l'évolution de cette concentration en fonction du temps.

Le problème est identique dans le cas de plusieurs composants, mais l'étude de l'évolution des concentrations de chacun d'entre eux est plus complexe.

Il est possible, dans certains cas, de choisir une longueur d'onde telle que le coefficient d'extinction d'un composant soit pratiquement nul, ce qui permet de simplifier le problème.

B) CAS DES DÉRIVÉS MONOHALOGÉNÉS

Soit la réaction $A + 2B \xrightarrow{k} C + D$, qui peut symboliser la réaction de la morpholine sur un composé monohalogéné. Soit a la concentration initiale de A et x sa concentration à l'instant t. Soit b la concentration initiale de B. Dans la solution témoin, ajoutons le composant B à la concentration b, et C et D (qui sont supposés ne pas réagir entre eux, ni sur B) à la concentration a.

Les concentrations des divers composants sont donc :

	Cellule de mesure		Cellule témoin
	temps initial	temps t	
A	a	x	0
B	b	b — 2(a — x)	b
C	0	a — x	a
D	0	a — x	a

La mesure nous fournira donc les densités optiques suivantes au temps initial,

$$M_o = l[a\varepsilon_A - a\varepsilon_C - a\varepsilon_D] = la[\varepsilon_A - \varepsilon_C - \varepsilon_D]$$

au temps t,

$$M = l[x\varepsilon_A + (b - 2a + 2x)\varepsilon_B + (a - x)\varepsilon_C + (a - x)\varepsilon_D - b\varepsilon_B - a\varepsilon_C - a\varepsilon_D]$$

$$M = l[x\varepsilon_A - 2a\varepsilon_B + 2x\varepsilon_B - x\varepsilon_C - x\varepsilon_D]$$

$$M = l[x(\varepsilon_A + 2\varepsilon_B - \varepsilon_C - \varepsilon_D) - 2a\varepsilon_B]$$

La mesure sera pratiquement toujours possible, car le terme $2a\varepsilon_B$ ne représente qu'une très faible fraction de la valeur de M ;

d'autre part, les mesures ont été faites à une longueur d'onde telle que $\varepsilon_A + 2\varepsilon_B > \varepsilon_C + \varepsilon_D$.

En outre, dans nos mesures, nous avons choisi b très grand par rapport à a, si bien que nous pouvons admettre dans nos calculs, du point de vue cinétique, que la concentration du composant B est invariable. Si, dans ces conditions, nous appelons k_1 la pseudo-constante correspondante, on peut écrire :

$$\frac{dx}{dt} = -k_1 x, \text{ et en intégrant, } \text{Log } x = -k_1 t + C^{te}$$

Puisque, au temps initial, $x = a$, on a : $\text{Log } x = -k_1 t + \text{Log } a$ ou : $x = ae^{-k_1 t}$.

Si d'autre part, pour toutes les valeurs de M, nous faisons une correction égale à $+ 2la\varepsilon_B$, on a :

$$M' = M + 2al\varepsilon_B = lx(\varepsilon_A + 2\varepsilon_B - \varepsilon_C - \varepsilon_D)$$

où M' est proportionnel à x. On en sort

$$x = \frac{M'}{l(\varepsilon_A + 2\varepsilon_B - \varepsilon_C - \varepsilon_D)}$$

En reportant cette valeur dans l'équation cinétique ci-dessus, on aboutit à l'équation suivante :

$$\text{Log } \frac{M'}{la(\varepsilon_A + 2\varepsilon_B - \varepsilon_C - \varepsilon_D)} = -k_1 t$$

et si on considère deux mesures à des instants t_1 et t_2, on obtient finalement :

$$\text{Log } \frac{M'_2}{M'_1} = -k_1 (t_2 - t_1)$$

d'où on peut extraire k_1 :

$$k_1 = \frac{\text{Log } \frac{M'_2}{M'_1}}{t_1 - t_2}$$

ou

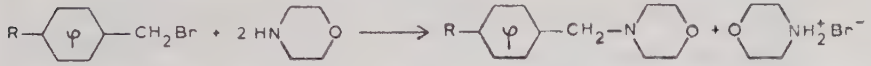
$$k_1 = 2{,}303 \frac{\log M'_1 - \log M'_2}{t_2 - t_1}$$

B 1) *Mesures cinétiques*

La cinétique de l'action d'une amine anhydre sur les composés monohalogénés a déjà fait l'objet de plusieurs études [44, 45, 47, 50, 51], mais la méthode spectrophotométrique de mesure ne semble pas avoir été utilisée jusqu'à présent pour cette réaction.

Nous avons choisi d'étudier l'action de la morpholine sur deux dérivés halogénés benzyliques : l'α-bromo toluène, et l'α-bromo nitro-4 toluène. Ces composés sont facilement accessibles, et il nous a été relativement aisé de les obtenir avec la pureté nécessaire.

La réaction étudiée est la suivante :



(A) (B) (C) (D)

avec R = H et NO_2.

Dans le cas du dérivé nitré, nous avons fait plusieurs mesures avec des concentrations différentes de morpholine.

B 1a) *Choix de la longueur d'onde à utiliser*

Pour chacun des composants de la réaction, nous avons établi le spectre d'absorption entre 200 et 300 mμ, dans le dioxane, à différentes concentrations. Ceci nous a permis de choisir la longueur d'onde la plus favorable pour obtenir des variations importantes d'absorption en cours de réaction. C'est ainsi que nous avons choisi les longueurs d'ondes 276 mμ pour l'α-bromo nitro-4 toluène, et 239 mμ pour l'α-bromo toluène.

Malheureusement, la faible solubilité du bromure de morpholinium dans le dioxane nous interdit d'utiliser des solutions relativement concentrées de composés halogénés ; les mesures ont finalement été faites à la concentration de $1{,}1.10^{-4}$; la variation maximum de densité optique est de l'ordre de 0,1 et les valeurs données par l'appareil pour cette densité optique ne peuvent être connues avec une précision supérieure à 0,001. En conséquence, des valeurs de k calculées à partir de mesures faites à des temps très rapprochés n'auraient guère de signification. Pratiquement, les intervalles de temps choisis seront dictés par la vitesse de la réaction.

B 1b) *Conduite de la cinétique*

La température à laquelle sont réalisées les mesures (35,1 °C) autorise une mesure directe, c'est-à-dire que la réaction se fait en entier dans la cellule de mesure même, et que, les solutions étant placées dans les deux cellules, il suffit d'étudier la variation de l'absorption en fonction du temps sans aucune manipulation supplémentaire.

Pratiquement, on prépare les solutions de concentration donnée de chacun des composants dans le dioxane. Le mélange témoin, qui ne doit pas varier en fonction du temps, est fait en premier lieu ; puis la solution de mesure est préparée par mélange, au temps zéro, de solutions dioxaniques de morpholine et de composé halogéné, et mise le plus rapidement possible dans la cellule de mesure.

La température est gardée constante dans les cellules à l'aide

d'un dispositif thermostatique alimenté par un thermostat à circulation extérieur au spectrophotomètre. Un thermomètre placé à l'intérieur de la chambre des cellules permet de contrôler les variations possibles de température. Nous avons pu constater que l'amplitude de ces variations n'a jamais dépassé 0,1 °.

B 1c) *Action de la morpholine sur l'α-bromo nitro-4 toluène*

Dans les équations utilisées pour le calcul des constantes de vitesse, un seul coefficient d'absorption intervient, celui de la morpholine, pour connaître M′ à partir de M :

$$M' = M + 2la\varepsilon_B$$

Or la morpholine n'absorbe pratiquement pas à la longueur d'onde utilisée, soit 276 mμ. Son coefficient d'extinction, obtenu à partir de plusieurs concentrations, est de l'ordre de 3.

Cependant, pour comparer les diverses absorptions, et pour calculer la valeur de la densité optique au temps initial, nous avons mesuré les coefficients d'absorption des divers composants.

Pour simplifier, nous désignerons le dérivé halogéné par A, la morpholine par B, la morpholine N-substituée qui se forme par C, et le bromure de morpholinium par D.

$\varepsilon_A = 12\,200$	$\log \varepsilon_A = 4{,}09$	$\varepsilon_B = 3$	$\log \varepsilon_B = 0{,}48$
$\varepsilon_C = 9\,600$	$\log \varepsilon_C = 3{,}98$	$\varepsilon_D = 95$	$\log \varepsilon_D = 1{,}98$

Toutes les mesures sont effectuées à 35,1 ± 0,1 °C.

Composition des solutions :

Témoin : (D) = 1,1. 10^{-4} M
(C) = 1,1. 10^{-4} M
(B) = variable

Mesure : (A) = 1,1. 10^{-4} M
(B) = variable (même concentration que dans la cellule témoin).

La concentration choisie étant égale à 1,1. 10^{-4} M, la densité optique à attendre au temps initial est égale à :
$M_o = la(\varepsilon_A - \varepsilon_C - \varepsilon_D) = 1{,}1.\ 10^{-4}\ (12\,200 - 9\,600 - 95) = 0{,}275$
les cellules ayant 1 cm de trajet optique.

Dans nos calculs, nous ne nous servirons pas de la valeur calculée pour le temps initial, l'instant zéro étant difficile à préciser. Constatons cependant que l'utilisation de cette valeur calculée conduit toujours à des valeurs de k_1 supérieures à la moyenne trouvée.

Le tableau ci-dessous exprime les valeurs trouvées expérimentalement pour une concentration de morpholine égale à $4{,}9.10^{-2}$:

Temps (minutes)	M	Temps (minutes)	M
0	(0,275)	55	0,134
5	0,228	80	0,103
10	0,213	100	0,088
20	0,188	120	0,0775
30	0,166	160	0,066
40	0,149	200	0,063

A ces valeurs correspond la courbe de la page suivante.

En choisissant des temps croissant en progression approximativement géométrique, on calcule les valeurs de ($\log M_1 - \log M_2$) réunies dans le tableau à double entrée ci-dessous (entre parenthèses, l'intervalle de temps correspondant en minutes).

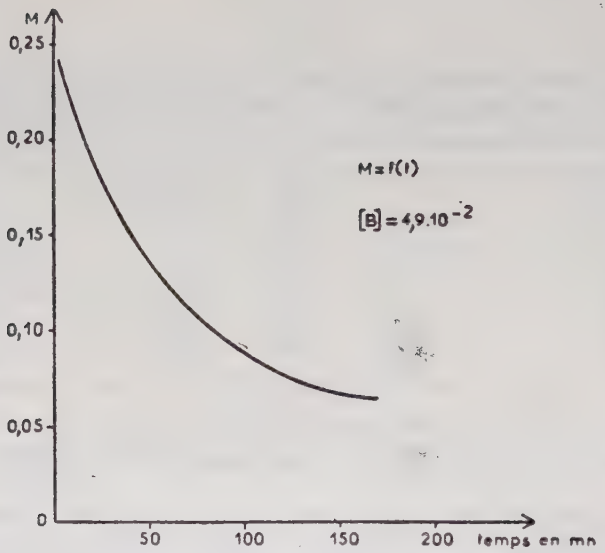
$$\log M_1 - \log M_2$$

40 min.	0,16035 (40)				
20	0,26132 (60)	0,10097 (20)			
10	0,31554 (70)	0,15519 (30)	0,05422 (10)		
5	0,34509 (75)	0,18474 (35)	0,08377 (15)	0,02955 (5)	
2	0,36556 (78)	0,20521 (38)	0,10424 (18)	0,05002 (8)	0,02047 (3)
	80 min.	40	20	10	5

On en déduit les valeurs suivantes pour l'expression :

$$E = \frac{\log M_1 - \log M_2}{t_2 - t_1}.10^4$$

40 min.	40,1				
20	43,5	50,4			
10	45,1	51,7	54,2		
5	46,0	52,8	55,8	59,1	
2	46,9	54,0	57,9	62,5	68,2
	80 min.	40	20	10	5



Nous constatons une nette variation de la valeur de l'expression E en fonction des intervalles de temps choisis.

Les mesures que nous avons faites à quatre concentrations différentes nous ont fourni des tableaux de valeurs d'allure identique.

Si nous faisons une moyenne de la valeur de E pour chaque concentration, et que nous en déduisons la valeur moyenne de k_1, à l'aide de la formule $k_1 = 2{,}303\ \bar{E}.\ 10^{-4}$, nous obtenons le tableau suivant, dans lequel nous ajoutons le stade approximatif auquel est parvenue la réaction aux temps maxima utilisés :

Concentration en morpholine	$\bar{E}$	$\bar{k}_1 . 10^4$	% Maximum de réaction
$1{,}1 \quad 10^{-2}$	11,9	27,4	45
$4{,}9 \quad 10^{-2}$	52,6	121	60
$1{,}05 \quad 10^{-1}$	142	327	80
$1{,}83 \quad 10^{-1}$	264	608	80

où k_1 est exprimé en min^{-1}.

Si nous supposons que la réaction est du premier ordre par rapport à la morpholine, nous arrivons aux résultats suivants pour la constante du second ordre exprimée en $mole^{-1}.s^{-1}$:

Concentration en morpholine	$\bar{k} . 10^3$
$1{,}1 \quad 10^{-2}$	4,15
$4{,}9 \quad 10^{-2}$	4,12
$1{,}05 \quad 10^{-1}$	5,19
$1{,}83 \quad 10^{-2}$	5,54

Lorsque la concentration en morpholine est faible, il est difficile d'obtenir des mesures significatives après 45 % de réaction, car les écarts de densité optique observés sont très faibles. Si, en revanche, on procède aux calculs ci-dessus en n'utilisant, pour les concentrations plus élevées, que des valeurs obtenues avant le temps de demi-réaction, on arrive aux valeurs suivantes, les unités étant les mêmes que dans les tableaux précédents :

Concentration en morpholine	$\bar{E}$	$\bar{k}.\ 10^3$
$1{,}1\ 10^{-2}$	11,9	4,15
$4{,}9\ 10^{-2}$	55	4,20
$1{,}05\ 10^{-1}$	150	5,47
$1{,}83\ 10^{-1}$	275	5,76

On observe également, et de façon encore plus nette, la variation obtenue pour la valeur moyenne de k.

Tous ces résultats seront discutés plus loin.

B 1d) *Action de la morpholine sur l'α-bromo toluène*

La mesure est faite à la longueur d'onde 239 mμ. La température est toujours de 35,1 °C.

Mais cette fois, l'absorption de la morpholine n'est plus négligeable ; son coefficient d'extinction est égal à 174. Puisque, comme dans le cas du composé nitré, nous prenons $a = 1{,}10.\ 10^{-4}$, on en déduit $2la\varepsilon_B = 0{,}038$. Nous ajoutons donc 0,038 à chaque densité optique mesurée.

Les valeurs de l'expression E varient moins que dans le cas du dérivé nitré.

Ainsi, on obtient la valeur 11,4 en considérant l'intervalle 5-20 minutes ,et la valeur 10,8 pour 80-120 minutes.

La moyenne de k_1 est :

$$k_1 = 25{,}6.\ 10^{-4}\ \text{min.}^{-1},$$

ceci pour une concentration de $1{,}1\ 10^{-2}$ en morpholine.

La constante du second ordre est donc :

$$k = \frac{25{,}6.\ 10^{-4}}{1{,}1\ 10^{-2}.60} = 3{,}87.\ 10^{-3}\ \text{mole}^{-1}.\text{s}^{-1}.$$

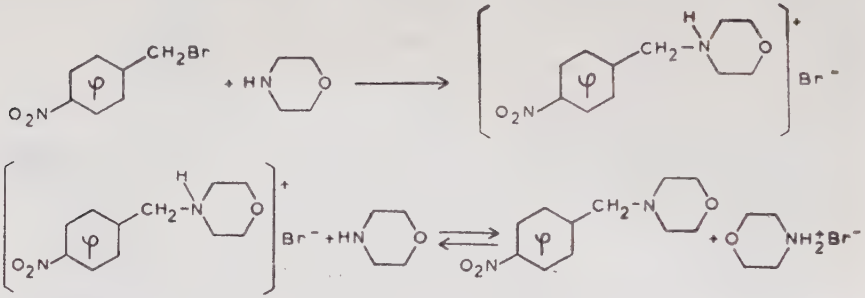
B 2) *Discussion*

Si nous considérons le tableau de la page 87 relatif à la valeur de l'expression E en fonction des intervalles de temps choisis, nous constatons que E diminue de façon progressive et très nette au fur et à mesure que les intervalles de temps sont choisis plus éloignés du

temps origine. Cette constatation s'est renouvelée pour les trois autres concentrations envisagées.

Une autre remarque est digne d'intérêt : nous n'arrivons jamais à la densité optique nulle que nous devrions théoriquement constater : l'erreur possible dans la mesure des concentrations ne suffit pas, loin s'en faut, à expliquer cela. D'autre part, on se rapproche d'autant plus de zéro que la concentration en morpholine est plus élevée.

Nous pensons qu'il pourrait exister un équilibre entre le bromure de morpholinium et le bromure correspondant à l'amine tertiaire, si bien que la réaction serait effectivement la somme d'une réaction normale et d'un équilibre :



Jusqu'à présent, nous n'avons pu, par la méthode spectrophotométrique, mettre cet équilibre en évidence.

Néanmoins, cette explication permettrait de justifier les faits : diminution apparente de la vitesse d'action de la morpholine sur l'α-bromo nitro-4 toluène en fonction du temps ; réaction s'effectuant d'autant plus avant que la concentration en morpholine est plus élevée.

D'autre part, il serait sans doute intéressant d'étudier l'effet que produirait sur la réaction l'addition de bromure de morpholinium à la solution. Cette addition devrait, en utilisant des concentrations données de morpholine et d'α-bromo p-nitro toluène, provoquer un ralentissement de la réaction.

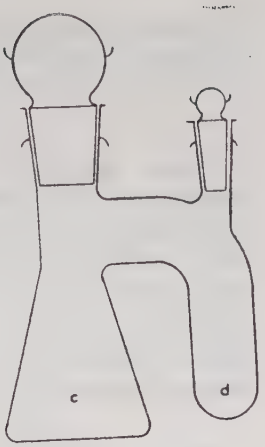
C) CAS DES GEM-DIHALOGÉNÉS

La plus faible réactivité de l'α,α-dibromo nitro-4 toluène vis-à-vis de la morpholine n'autorise plus l'étude directe de la réaction dans la cellule de mesure. En effet, alors que, dans le cas de l'α-bromo nitro-4 toluène, la réaction sur la morpholine se faisait de façon suffisamment rapide à 35 °C, par contre, dans le cas du gem-dibromé correspondant, la mesure doit être réalisée à 60 °C et nous devons faire appel à la technique des fioles simultanées.

D'autre part, nous devons utiliser des concentrations très élevées de morpholine, et pratiquement nous n'emploierons un solvant annexe que pour dissoudre le produit halogéné.

C1) *Réalisation pratique des mesures*

La solution témoin est préparée par mélange d'un volume déterminé de morpholine et d'un plus faible volume de solvant annexe. Par exemple, on mélange 50 cm³ de morpholine et 5 cm³ d'isooctane.



Pour préparer la solution de mesure, on dissout une quantité mesurée de composé gem-dihalogéné dans le solvant annexe ; un volume déterminé de cette solution est introduit dans le doigt latéral d d'une fiole à réaction ; dans le corps c de cette fiole, on verse la quantité de morpholine nécessaire pour obtenir la même proportion volumétrique que pour le mélange témoin.

La fiole est immergée dans un thermostat pendant quelques instants, de façon à ce que les deux liquides aient atteint la température fixée pour la réaction. Au temps initial, on mélange la solution contenue dans le doigt latéral et la morpholine ; on agite rapidement, et le mélange réactionnel est laissé au thermostat jusqu'à l'instant de la mesure.

Au temps prévu pour cette mesure, on sort la fiole du thermostat, et on la plonge dans un mélange glace-sel. Les nombreuses expériences auxquelles nous avons procédé nous ont conduit à admettre que cette trempe suffisait pour que la vitesse de réaction devienne pratiquement négligeable.

Nous nous sommes servis d'autant de fioles que nous avions défini de temps de mesure. En outre, la réaction étant extrêmement lente à température ambiante, nous avons pu, d'une part, mesurer l'absorption au temps initial, et d'autre part, faire des mesures à différentes longueurs d'onde. Nous avons vérifié que, pendant le temps nécessaire à la réalisation de ces mesures, il n'y avait pas de variation sensible de l'absorption. Lorsque la solution réactionnelle a été refroidie, on la verse dans la cellule de mesure, et on procède à la lecture des densités optiques à différentes longueurs d'onde.

C 2) *Choix des longueurs d'onde*

Ce choix présente évidemment moins d'importance que dans le cas des dérivés monohalogénés, du fait de l'utilisation systématique de plusieurs d'entre elles pour chaque mesure.

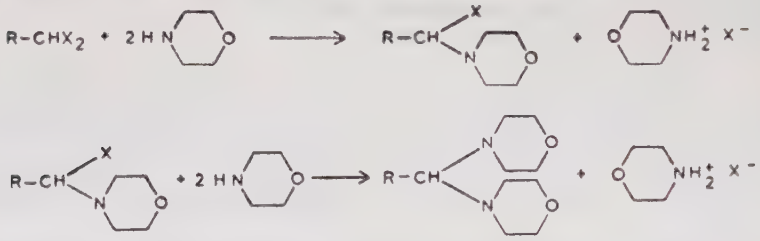
L'α,α-dibromo nitro-4 toluène présente un maximum d'absorption aux environs de 270 mμ ; l'α,α-dibromo toluène présente ce maximum à une plus faible longueur d'onde. Les composés gem-di(N-morpholinés) correspondants absorbent beaucoup moins, mais de façon presque symétrique en fonction de la longueur d'onde.

Tenant compte du fait que la morpholine et le bromure de morpholinium absorbent très peu aux longueurs d'onde supérieures à 270 mμ, nous avons choisi de faire nos mesures entre 270 et 300 mμ.

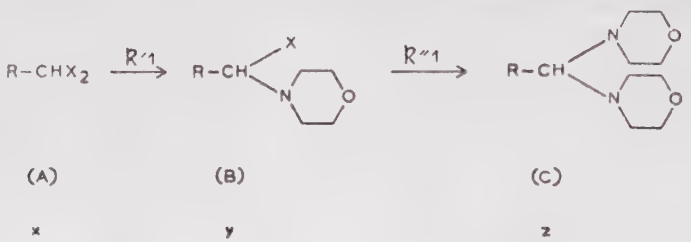
C 3) *Les résultats à attendre*

Dans tous les travaux relatifs à l'hydrolyse des composés gem-dihalogénés, il est admis que la réaction procède en deux stades correspondant aux substitutions successives des deux halogènes, et que c'est la substitution du premier de ces halogènes qui définit la loi de vitesse [10, 52, 53].

S'il en est ainsi dans la réaction de la morpholine anhydre sur les composés gem-dihalogénés, on peut schématiser les deux stades successifs comme suit :



Du point de vue absorption, aux longueurs d'ondes choisies, on peut admettre que le bromure de morpholinium n'intervient pas, de même que la morpholine participant à la réaction. Si bien que l'on peut schématiser les transformations sous la forme simple suivante :



où k''_1 est grand vis-à-vis de k'_1.

La concentration de morpholine utilisée étant très grande par rapport au composé gem-dimorpholiné (rapport de l'ordre de 10^5), on peut considérer, du point de vue cinétique, cette concentration comme invariable. Le schéma ci-dessus exprime donc la suite de deux réactions du premier ordre se faisant successivement avec des vitesses définies par les deux pseudo-constantes k'_1 et k''_1.

Si a est la concentration initiale de A, et x, y, et z les concentra-

tions de A, B et C au temps t, les équations différentielles simultanées des réactions s'écrivent :

$$-\frac{dx}{dt} = k'_1 x\,;\quad -\frac{dy}{dt} = -k'_1 x + k''_1 y\,;\quad \frac{dz}{dt} = k''_1 y$$

On peut intégrer directement la première équation, et en tenant compte de la concentration initiale, on obtient :

$$x = ae^{-k'_1 t}.$$

En remplaçant x par sa valeur dans la seconde équation, on obtient une nouvelle équation du premier ordre, et par intégration, sachant qu'au temps initial $y = O$, on aboutit à :

$$y = a\,\frac{k'_1}{k''_1 - k'_1}\,(e^{-k'_1 t} - e^{-k''_1 t})$$

et en tenant compte de $x + y + z = a$, on trouve la valeur de z :

$$z = a\left[1 - \frac{k''_1 e^{-k'_1 t} - k' e^{-k''_1 t}}{k''_1 - k'_1}\right]$$

Or, la mesure spectrophotométrique nous fournit :

$M = l\,(\varepsilon_A x + \varepsilon_B y + \varepsilon_C z)$, où ε_A et ε_C sont connus.

Quelles sont les possibilités d'extrêmum de la fonction $M = f(t)$?

Cherchons pour combien de valeurs de t la dérivée première peut s'annuler.

$$\frac{dM}{dt} = la\left[-\varepsilon_A k'_1 e^{-k'_1 t} + \frac{\varepsilon_B k'_1}{k''_1 - k'_1}\,(-k'_1 e^{-k'_1 t} + k''_1 e^{-k''_1 t}) + \varepsilon_C\,\frac{k'_1 k''_1}{k''_1 - k'_1}\,(e^{-k'_1 t} - e^{-k''_1 t})\right] = 0$$

On peut simplifier par l, a et k'_1 non nuls, et, en supposant k'_1 différent de k''_1,

$$-\varepsilon_A(k''_1 - k'_1)e^{-k'_1 t} + \varepsilon_B(-k'_1 e^{-k'_1 t} + k''_1 e^{-k''_1 t}) + \varepsilon_C k''_1(e^{-k'_1 t} - e^{-k''_1 t}) = 0$$

Si d'autre part, on divise par $e^{-k'_1 t}$, on obtient :

$$-\varepsilon_A(k''_1 - k'_1) + \varepsilon_B(-k'_1 + k''_1 e^{(k'_1 - k''_1)t}) + \varepsilon_C k''_1(1 - e^{(k'_1 - k''_1)t}) = 0$$

Posons $e^{(k'_1 - k'')t} = X$. Il vient :

$$-\varepsilon_A(k''_1 - k'_1) + \varepsilon_B(k''_1 X - k'_1) + \varepsilon_C k''_1(1 - X) = 0$$

équation du premier degré en X. Explicitons X :

$$X = \frac{\varepsilon_A(k''_1 - k'_1) + \varepsilon_B k'_1 - \varepsilon_C k''_1}{k''_1(\varepsilon_B - \varepsilon_C)}$$

Le second membre de cette égalité est une constante pour une concentration donnée. L'équation se ramène donc à la forme :

$$X = C^{te} \quad \text{ou} \quad e^{(k'_1 - k''_1)t} = C^{te}$$

Cette équation ne peut évidemment admettre qu'une solution, et cette solution sera possible si la constante est positive. Ceci dépend des valeurs respectives de k'_1 et de k''_1, et de la valeur relative de ε_B par rapport à ε_A et ε_C.

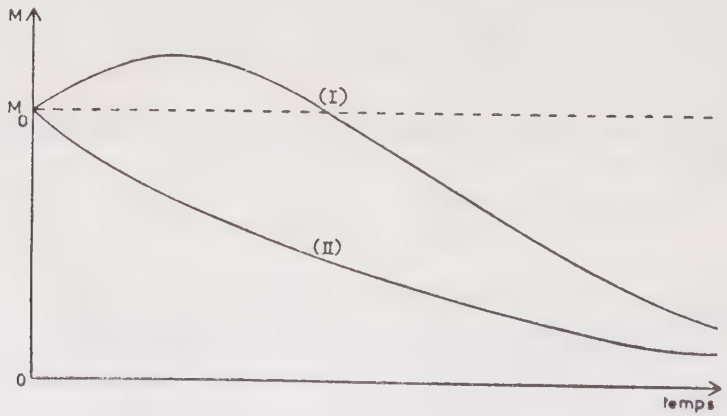
Dans l'éventualité $k'_1 = k''_1$, l'intégration conduit à des fonctions y et z différentes de celles ci-dessus :

$$y = ak'_1te^{-k'_1t} \qquad z = a(1 - e^{-k'_1t} - k'_1te^{-k'_1t})$$

et la dérivation de la fonction $M = f(t)$ donne une expression qui, égalée à zéro et simplifiée, conduit à une équation du premier degré en t :

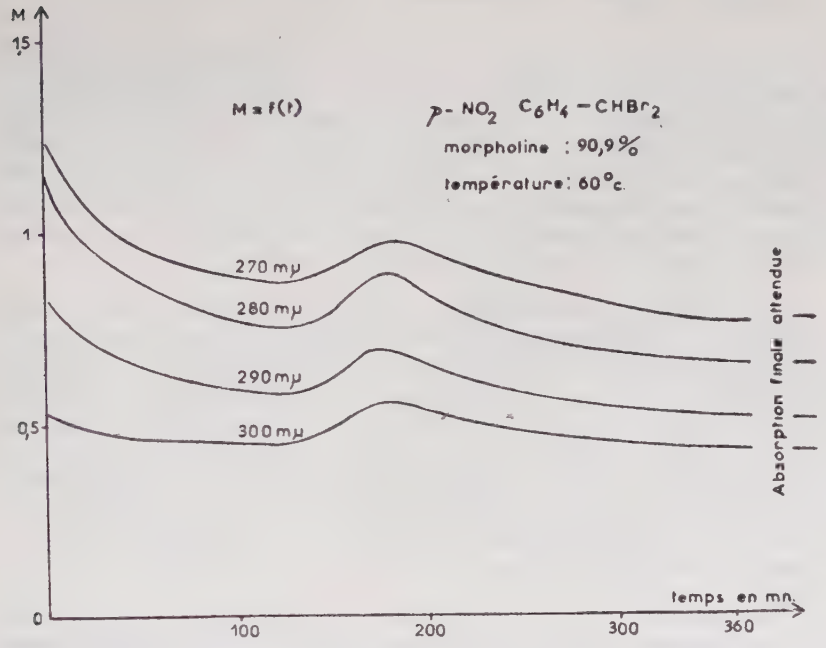
$$\varepsilon_A - \varepsilon_B + (\varepsilon_B - \varepsilon_C)k'_1t = 0$$

Dans ce cas encore, on ne peut obtenir qu'un extrêmum de M. Les courbes à attendre doivent être de la forme (I) ou de la forme (II) ci-dessous :



C 4) *Les résultats obtenus*

Nous avons obtenu des courbes dont un exemple est représenté sur la figure ci-jointe. Cet exemple correspond à l'action de la morpholine sur l'α,α-dibromo nitro-4 toluène, à 60 °C, le solvant annexe étant l'isooctane.



La solution témoin a été préparée en mélangeant 10 cm³ d'isooctane et 100 cm³ de morpholine. Chaque fiole de mesure comprenait 10 cm³ de morpholine et 1 cm³ d'une solution millinormale de composé gem-dihalogéné dans l'isooctane.

Les courbes montrent un net maximum correspondant à un temps d'environ 180 minutes.

D'autres mesures dans lesquelles on a utilisé d'autres solvants annexes, tels que le n-heptane, le dioxane, ont fait apparaître un maximum identique.

Les remarques qualitatives que nous avons faites concernant ce maximum sont les suivantes :

— déplacement vers les temps plus grands lorsqu'on abaisse la température de réaction.

— déplacement vers les temps plus courts lorsqu'on ajoute du bromure de morpholinium à la solution de mesure.
— Les $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tétrabromo *o*-xylènes semblent donner deux maxima peu nets.

Examen critique de ces mesures :

La solution de mesure est obtenue par pipettage de 1 cm³ de solution à partir de la solution-mère de composé gem-dihalogéné. Il semble exclu que la non-reproductivité exacte du pipettage soit une cause suffisante pour provoquer l'apparition de ce maximum. Une des raisons pouvant détruire cette supposition est la continuité des courbes obtenues. Cette continuité des courbes nous fait également éliminer les sources d'erreur provenant de l'appareillage utilisé, de la mesure des temps, et de la non homogénéité des solutions.

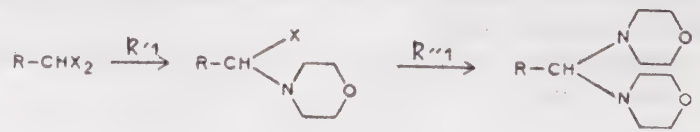
Par contre, on peut invoquer une précipitation possible de bromure dans la cellule de mesure ; ceci semble également exclu par le fait que, même en fin de réaction, la concentration en bromure de morpholinium est très en deçà de la concentration de saturation. D'ailleurs, dans nos essais de mesure avec une solution ne comportant que 50 % de morpholine, et contenant donc 50 % d'isooctane, nous avons aisément décelé des points aberrants dans les courbes, en fin de réaction, et nous avons pu constater un dépôt de bromure dans la cellule ; ceci était attendu du fait de la très faible solubilité de l'halogénure dans l'isooctane.

Enfin et surtout, il semble, d'après l'allure des courbes ci-dessus, que ces maxima apparaissent vers la fin de la réaction, puisque, auparavant, la densité optique avait atteint un minimum relativement proche de la densité optique finale. Or, il est bien connu que, souvent, des phénomènes *a priori* inexplicables se produisent vers la fin de certaines réactions.

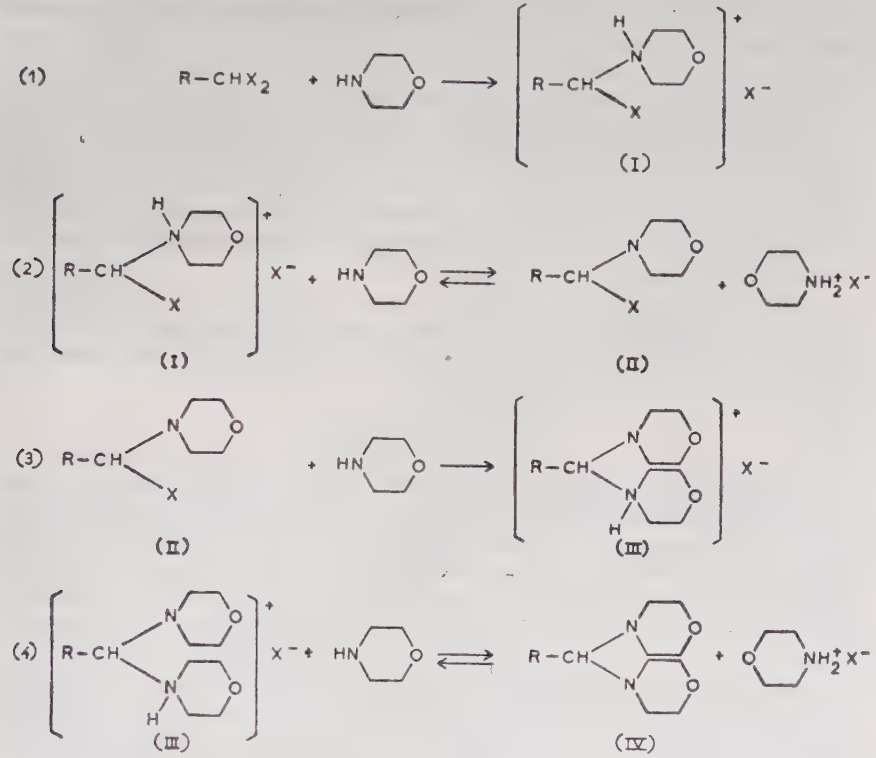
Néanmoins, nous nous permettons de suggérer une solution identique à celle que nous avons proposée dans le cas des mono-halogénés, en imaginant une suite de réactions plus complexe que celle attendue.

C 5) *Une solution du problème*

L'existence d'un maximum ne se justifiant pas si on admet la suite des deux réactions :



nous pouvons imaginer que chaque réaction ci-dessus est suivie d'un équilibre suivant les schémas :



L'existence de l'équilibre (4) est la plus discutable, pour plusieurs raisons. D'abord, il s'avère que le composé gem-di(N-morpholiné) est une base très faible par rapport à la morpholine, et, s'il existe un tel équilibre, il doit être presque entièrement déplacé vers la droite. Ensuite, si l'on admet que c'est la première réaction qui définit la vitesse, il est difficile d'admettre que la réaction d'ensemble soit ralentie après le stade (3). Enfin, comme nous l'avons déjà signalé (page 52), l'existence de composé gem-dibromé de départ après l'action incomplète de la morpholine sur l'α,α,α',α'-tétrabromo chloro-3 *o*-xylène, ainsi que le fait que nous n'ayons jamais obtenu de composés intermédiaires, ou de mélanges pouvant en laisser supposer l'existence, militent en faveur de la non-existence de l'équilibre (4).

L'équilibre (2), lui aussi très problématique, permettrait d'expliquer l'existence d'un maximum. Le problème mathématique, en ne considérant que cet équilibre, est relativement complexe. Qualitativement, on peut fournir l'explication suivante, en admettant que la transformation du produit monomorpholiné en dimorpholiné soit suffisamment rapide : la somme des équations (1) et (2) conduit à la forma-

tion d'une molécule de bromure ; ceci implique la formation d'une seconde molécule de bromure dans le stade suivant de la réaction. Il s'ensuit que, par le fait de l'apport de bromure supplémentaire provenant de la dernière partie de la réaction, la quantité de bromure en présence du composé (I) sera d'autant plus importante que la réaction sera parvenue à un stade plus avancé, et ceci suffirait à donner plus d'importance à cet équilibre au bout d'un certain temps.

Il n'en reste pas moins que cette explication n'est pas à l'abri de la critique : d'abord parce que la disparition rapide du composé (II) doit déplacer d'autant plus facilement l'équilibre vers la droite ; ensuite, parce que la présence effective d'un grand excès de morpholine doit agir dans le même sens.

Mais le déplacement du maximum d'absorption vers les courtes durées par addition à la solution de bromure de morpholinium est un fait expérimental qui constitue un argument valable en faveur de l'existence de cet équilibre.

C 6) *Conclusion*

La complexité relative de l'action de la morpholine sur les composés gem-dihalogénés ne permet pas d'obtenir, par la méthode spectrophotométrique, des données quantitatives autorisant l'évaluation d'une constante de vitesse ou d'équilibre. L'utilisation de plusieurs longueurs d'onde ne présente pas d'intérêt, puisque chacune d'entre elles introduit au moins une inconnue supplémentaire : l'absorption d'un ou plusieurs composés intermédiaires non isolés.

Il semble qu'il faille rechercher des données supplémentaires dans d'autres mesures physiques menées parallèlement aux mesures spectrographiques. Nous suggérons l'utilisation de la variation de la conductivité de la solution par rapport au temps. Cette conductivité devrait permettre de connaître une somme de concentrations de composants en fonction du temps, par exemple la concentration en ions bromure, si l'on peut admettre que ce sont ces ions qui définissent principalement la conductivité.

CHAPITRE III

RÉACTIVITÉ COMPARÉE DES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS SUR LA MORPHOLINE

REMARQUES GÉNÉRALES SUR LA RÉACTION

A — *Réactivité comparée des dérivés halogénés sur la morpholine*

Des expériences qualitatives que nous avons effectuées sur des composés monohalogénés et sur des composés gem-dihalogénés, il ressort que la morpholine anhydre réagit plus facilement sur les premiers. C'est ainsi que l'α-bromo acétophénone réagit à 0 °C et l'α,α-dibromo acétophénone à température ambiante ; la différence est encore plus nette si on considère le chlorure de benzyle et le chlorure de benzylidène, ou bien l'α,α'-dibromo *o*-xylène et l'α,α,α',α'-tétrabromo *o*-xylène.

D'autre part, si l'hydrolyse des composés trihalogénés sur un même carbone ne présente pas d'intérêt en synthèse, par contre l'action de la morpholine sur ces dérivés peut nous apporter des éléments de comparaison intéressants.

La morpholine réagit à chaud sur le chlorure de méthylène avec formation de di(N-morpholino) méthane ; par contre, il n'y a pratiquement pas réaction de la morpholine sur le chloroforme, même à l'ébullition de la solution. De même, si le bromure de méthylène réagit à froid, il faut chauffer à l'ébullition pour qu'il y ait réaction du bromoforme sur l'amine. De son côté, le trichloracétate d'éthyle ne réagit que très lentement : après quinze heures de chauffage à 100-110 °C, le chlorure de morpholinium précipité ne représente qu'une faible fraction de la quantité stoechiométrique attendue.

De la comparaison qualitative de la réactivité des dérivés halogénés sur la morpholine, il ressort donc que la facilité de réaction décroît dans l'ordre :

$$R\text{-}CH_2X > R\text{-}CHX_2 > R\text{-}CX_3$$

Ces résultats sont exactement opposés à ceux obtenus par Olivier et Weber [52] dans l'hydrolyse des dérivés halogénés juxtanucléaires du toluène par un mélange hydroacétonique ; en milieu neutre ou acide, ces auteurs trouvent l'ordre suivant pour les vitesses de réactions :

$$C_6H_5CCl_3 > C_6H_5CHCl_2 > C_6H_5CH_2Cl$$

Il semble donc que des différences fondamentales existent entre les mécanismes de réactions en milieu anhydre et en milieu aqueux.

Les auteurs ci-dessus ont trouvé, en réalisant l'hydrolyse du chlorure de benzyle dans l'acétone aqueuse à 50 %, que la vitesse de réaction augmente avec la concentration en ions hydroxyle ; par contre, ils ont constaté que la vitesse d'hydrolyse du chlorure de benzylidène et du phénylchloroforme est indépendante de la concentration en ions hydroxyle. Pour cette raison, on a admis [53] que la réaction procédait par un mécanisme du type S_N2 dans le premier cas, et par un processus par carbocation (C+) dans les deux autres cas (*).

Il est admis d'autre part que, pour les dérivés gem-dihalogénés ou trihalogénés sur un même carbone, c'est la substitution du premier atome d'halogène qui définit la vitesse d'hydrolyse.

B — *Remarques générales sur la réaction*

Le cas des monohalogénés semble sans ambiguité : en milieu anhydre comme en milieu basique, la réaction s'effectue essentiellement par un mécanisme bimoléculaire du type S_N2.

Par contre, pour les deux autres types de dérivés, si en milieu aqueux on a pu considérer la réaction comme procèdant par un mécanisme du type (C+), on ne peut l'admettre en milieu anhydre. Si, pour les composés polyhalogénés, on admet que la première phase de la substitution est une réaction bimoléculaire exprimée par l'attaque nucléophile de l'azote sur le carbone halogéné, on conçoit aisément que cette attaque sera d'autant plus difficile que le carbone sera plus entouré d'atomes d'halogène. On peut, d'autre part, raisonnablement admettre que la stabilité relative des dérivés gem-dihalogénés peut être partiellement favorisée par l'existence de formes mésomères telles que :

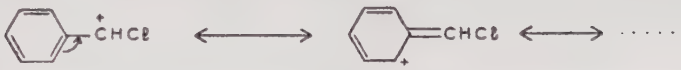
Cette hypothèse est appuyée par le fait que les composés gem-dibromés réagissent plus facilement que les gem-dichlorés : il est en effet admis que l'on trouve généralement une plus grande facilité de formation de double liaison pour un halogène situé plus haut dans la table périodique des éléments [10].

D'ailleurs, plusieurs expérimentateurs ont trouvé des résultats qui

(*) Ce processus, dans lequel apparaît un ion R^+, a d'abord été désigné par Ingold par le sigle S_N1 [58]. L'ambiguïté de ce symbole a conduit plusieurs auteurs à proposer d'autres noms : réaction par ion carbonium ou carbénium [54, 55], ou plus simplement processus par carbocation [56] qu'on représente par le sigle (C+).

interdisent d'admettre la généralité du processus (C+) dans la substitution des halogènes portés par un même carbone. C'est ainsi que le chlorure de méthylène s'hydrolyse plus lentement, en milieu alcalin hydroalcoolique, que le chlorure de méthyle [57]. De même, l'alcoolyse du bromure de méthylène est moins rapide que celle du bromure de méthyle dans le méthanol anhydre [58b]. Toutes ces réactions s'effectuant suivant un mécanisme bimoléculaire, Ingold conclut que « pour ces halogénures simples, et dans le type de solvant considéré, il n'existe pas une tendance suffisante vers le mécanisme monomoléculaire pour permettre à l'effet électromère d'un atome d'halogène sur l'ionisation du second de faciliter suffisamment une telle ionisation pour que le mécanisme monomoléculaire soit prédominant » [58b].

Il nous semble plus simple d'admettre que, en règle générale, la réaction procède par un mécanisme essentiellement bimoléculaire et que la présence du milieu aqueux, en favorisant la solvatation de l'ion halogénure libéré, conduit à l'apparition d'un mécanisme se rapprochant d'autant plus du processus (C+) que la formation du carbocation qui apparaît est facilitée par l'existence de formes mésomères, telles que :



Ceci permet d'expliquer la cinétique d'ordre un observée par Olivier et Weber dans l'hydrolyse des α,α-dichloro toluènes en milieu hydroacétonique. De même, on comprend plus aisément que, même en milieu hydroalcoolique alcalin, le chlorure de méthylène s'hydrolyse plus lentement que le chlorure de méthyle, et par un mécanisme essentiellement bimoléculaire, du fait de l'absence de formes mésomères de l'ion CH_2Cl^+.

Le manque de données quantitatives ne nous autorise pas à proposer une conclusion formelle. Tout au moins pouvons-nous admettre que, en milieu anhydre, la morpholine réagit sur les composés halogénés, quel que soit le type de composé considéré, par un mécanisme essentiellement bimoléculaire.

CONCLUSION

Les résultats essentiels de ce travail, consacré principalement à l'étude de l'action de la morpholine sur les composés halogénés, peuvent être résumés de la façon suivante :

1° Nous avons établi et mis au point une nouvelle méthode de préparation des aldéhydes à partir des dérivés gem-dihalogénés correspondants. Cette méthode utilise l'action de la morpholine anhydre sur les composés halogénés à une température pouvant varier de 0 à 100 °C. On obtient ainsi des corps gem-di(N-aminés), qui, par action de l'acide chlorhydrique, conduisent aux aldéhydes correspondants.

2° Nous avons appliqué cette méthode à des aldéhydes-prototypes variés. Les rendements, en général supérieurs à 60 %, peuvent, dans les cas favorables, atteindre 90 %.

Nous avons en particulier préparé de nouveaux *o*-phtalaldéhydes substitués d'accès très difficile, dont trois ont été isolés à l'état pur.

Ces préparations nous ont conduit à isoler une douzaine de composés gem-di(N-morpholinés) nouveaux.

3° Nous avons préparé et isolé le di(N-morpholino)-1,3 phtalane. Ce corps, dont nous avons établi la structure, est stable en milieu basique et s'hydrolyse en milieu chlorhydrique en *o*-phtalaldéhyde.

Le di(N-morpholino)-1,3 phtalane permet de conserver l'*o*-phtalaldéhyde sous une forme stable pendant très longtemps.

4° Nous avons tenté de condenser les dérivés gem-di(N-morpholinés) sur le malonate d'éthyle, et nos résultats ne se sont révélés que partiellement concluants.

5° L'action de la morpholine sur les monohalogénés nous a conduit à la préparation de nouvelles morpholines N-substitués, et d'une cinquantaine de composés de caractérisation.

6° La précipitation des halogénures de morpholinium dans la morpholine nous a permis un dosage macrométrique aisé de ces derniers. Nous avons en conséquence mesuré les solubilités de ces halogénures dans différents solvants.

7° La préparation de nouveaux composés bromés aromatiques juxtanucléaires nous a conduit à mettre au point une technique de bromation efficace, qui nous a permis de préparer des dérivés aussi difficilement accessibles que l'$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tétrabromo nitro-4 *o*-xylène.

8° Nous avons établi une méthode de recherche analytique des composés tétrabromés dérivés de l'*o*-xylène.

9° Nous avons vérifié de façon qualitative les règles de réactivité des bases sur les composés monohalogénés.

10° Des mesures cinétiques spectrophotométriques nous ont permis de suggérer l'existence d'équilibres dans l'action de la morpholine sur les dérivés halogénés.

11° Nos expériences nous ont conduit à remarquer que le classement relatif de la réactivité des mono-, gem-di, et tri-halogénés sur un même carbone, est différent suivant le milieu dans lequel sont menées les réactions.

12° Un certain nombre de composés connus ont été préparés par de nouvelles méthodes, notamment les aldéhydes. D'autre part, outre une cinquantaine de composés de caractérisation d'amines, nous avons préparé les composés suivants qui, à notre connaissance, n'avaient pas encore été isolés :

(N-morpholino)-1 méthyl-4 butane ($C_9H_{19}NO$)
(N-morpholino)-1 dihydroxy-2,3 propane ($C_7H_{15}NO_3$)
α-(N-morpholino) méthyl-2 nitro-3 toluène ($C_{12}H_{16}N_2O_3$)
di(N-morpholino)-1,2 méthyl-2 éthane ($C_{12}H_{22}N_2O_2$)
α,α'-di(N-morpholino) *p*-xylène ($C_{16}H_{24}N_2O_2$)
α,α'-di(N-morpholino) *o*-xylène ($C_{16}H_{24}N_2O_2$)
α,α'-di(N-morpholino) nitro-4 *o*-xylène ($C_{16}H_{23}N_3O_4$)
α,α'-di(N-morpholino) dibromo-4,5 *o*-xylène ($C_{16}H_{22}N_2O_2Br_2$)
α,α'-di(N-morpholino) α,α'-dioxy *o*-xylène ($C_{16}H_{20}N_2O_4$)
α,α'-dibromo nitro-4 *o*-xylène ($C_8H_7NO_2Br_2$)
α,α'-dibromo dibromo-4,5 *o*-xylène ($C_8H_6Br_4$)
α,α-dibromo dichloro-3,4 toluène ($C_7H_4Cl_2Br_2$)
α,α,α',α'-tétrabromo nitro-4 *o*-xylène ($C_8H_5Br_4NO_2$)
α,α,α',α'-tétrabromo chloro-3 *o*-xylène ($C_8H_5Br_4Cl$)
α,α,α',α'-tétrabromo chloro-4 *o*-xylène ($C_8H_5Br_4Cl$)
α,α,α',α'-tétrabromo bromo-4 *o*-xylène $C_8H_5Br_5$)
α,α,α',α'-tétrabromo dibromo-4,5 *o*-xylène $C_8H_4Br_6$)
α,α-di(N-morpholino) nitro-4 toluène ($C_{15}H_{21}N_3O_4$)
α,α-di(N-morpholino) dichloro-3,4 toluène ($C_{15}H_{20}N_2O_2Cl_2$)
α,α-di(N-morpholino) acétophénone ($C_{16}H_{22}N_2O_3$)
di(N-morpholino) acétate d'éthyle ($C_{12}H_{22}N_2O_4$)
di(N-morpholino) acétonitrile ($C_{10}H_{17}N_3O_2$)
α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) *o*-xylène ($C_{24}H_{38}N_4O_4$)
di(N-morpholino)-1,3 phtalane ($C_{16}H_{22}N_2O_3$)
α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) nitro-4 *o*-xylène ($C_{24}H_{37}N_5O_6$)
α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) bromo-4 *o*-xylène ($C_{24}H_{37}N_4O_4Br$)
α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) chloro-4 *o*-xylène ($C_{24}H_{37}N_4O_4Cl$)
α,α,α',α'-tétra(N-morpholino) dibromo-4,5 *o*-xylène ($C_{24}H_{36}N_4O_4Br_2$)
chloro-4 *o*-phtalaldéhyde ($C_8H_5O_2Cl$)
bromo-4 *o*-phtalaldéhyde ($C_8H_5O_2Br$)
nitro-4 *o*-phtalaldéhyde ($C_8H_5NO_4$)
(dibromo-4,5 *o*-phtalaldéhyde)? ($C_8H_4O_2Br_2$)
chloro-6 (ou -5) acétyl-2 indanone-1 ($C_{11}H_9O_2Cl$)
dibromo-5,6 acétyl-2 indanone-1 ($C_{11}H_8O_2Br_2$)
(dibromo-6,7 dihydroxy-2,3 naphtoquinone-1,4) ? ($C_{10}H_4O_4Br_2$)

BIBLIOGRAPHIE

1. PRÉVOST, « *Leçons de Chimie Organique* », tome III, page 652 ; S.E.D.E.S., Paris (1951).
2. ANSCHUTZ, *Annalen*, **226**, 18, (1884).
3. MAKAROFF-SEMLIANSKY et PROKIN, *J. für Praktische Chemie*, (2), **147**, 317 (1937).
4. THIELE et GUNTHER, *Annalen*, **347**, 107 (1906).
5. « *Organic Syntheses* », Collective Volume II ; J. Wiley, New-York (1957) ;
   a) page 443,
   b) page 480.
6. « *Organic Syntheses* », volume 34, page 100 ; J. Wiley, New-York (1954).
7. CROSSLEY et RENOUF, *J. chem. Soc.*, **95**, 207, 215 (1909).
8. JACOBSEN, *Ber.*, **17**, 2376 (1884).
9. PELLERIN, *Bull. Soc. Chim.*, 283, (**1959**).
10. HINE et LEE, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 22 (1951).
11. WACHENDORFF, *Annalen*, **185**, 268 (1877).
12. COPE et FENTON, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 1672 (1951).
13. « *Organic Syntheses* », volume 34, page 82 ; J. Wiley, New-York (1954).
14. KROHNKE, *Ber.*, **83**, 56 (1950).
15. « *Organic Syntheses* », volume 38, page 16 ; J. Wiley, New-York (1958).
16. HENRY et DEHN, *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 2271 (1949).
17. ERDMANN et SCHWECHTEN, *Annalen*, **260**, 72, (1891).
18. HODGSON et BÉARD, *J. Chem. Soc.*, 25 (**1927**).
19. PINNER, *Ber.*, **35**, 4132 (1902) ; id., **38**, 1532 (1905).
20. ZERNER, *Monatsch. Chem.*, **34**, 1622 (1913).
21. SCHEIBER et HEROLD, *Ber.*, **46**, 1108 (1913) ; *Annalen*, **405**, 315 (1914).
22. FEIGL, « *Spot Tests in Organic Chemistry* » ; Elsevier, New-York (1960) ;
   a) page 365,
   b) pages 349 et 368.
23. WEYGAND, VOGELBACH et ZIMMERMANN, *Ber.*, **80**, 391 (1947).
24. SEEKLES, *Rec. Tr. Chim.*, **42**, 706 (1923).
25. THIELE et WINTER, *Annalen*, **311**, 260 (1900).
26. SEEKLES, *Rec. Tr. Chim.*, **43**, 93, (1924).
27. MUNCHMEYER, *Ber.*, **20**, 509, (1887).
28. THIELE et WINTER, *Annalen*, **311**, 361 (1900).
29. THIELE et FALK, *Annalen*, **347**, 112 (1906).
30. GRIFFITHS et INGOLD, *J. Chem. Soc.*, 1698 (**1925**).
31. THIELE et SCHNEIDER, *Annalen*, **369**, 287 (1909).
32. TARBELL, SCOTT et KEMP, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 379 (1950).
33. WEYGAND, *Ber.*, **75**, 625 (1942).
34. FIESER et PÉCHET, *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 2577 (1946).
35. MARTIN, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 620 (1947).
36. THIELE et WEITZ, *Ber.*, **377**, 1, (1910).
37. TASMAN, *Rec. Tr. Chim.*, **46**, 653, (1927).
38. TIROUFLET, *Thèse ;* Paris (janvier 1952).
39. LÉVY et STEPHEN, *J. Chem. Soc.*, 867 (**1931**).
40. DE BARRY BARNETT, « *Mechanism of Organic Chemical Reactions* », page 236; Blackie and Son, Londres (1956).
41. WHELAND, « *Resonance in Organic Chemistry* », page 166 ; J. Wiley, New-York (1955).
42. SYRKIN et DYATKINA, « *Structures of Molecules and the Chemical Bond* », page 201 ; Butterworths Sc. Pub., Londres (1950).
43. WALES, *J. Proc. Roy. Soc.*, **70**, 406 (1937).
44. BRIEUX et DEULOFEU, *Chem. and. Ind.*, 971 (**1951**) ; *J. Chem. Soc.*, 2519 (**1954**).
45. GREIZERSTEIN, BONELLI et BRIEUX, *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 1026 (1962).

46. Chapman et Parker, *J. Chem. Soc.*, 437 (**1952**); id., 3394 (**1953**); id., 1190 (**1954**).
47. Chapman, Parker et Soanes, *J. Chem. Soc.*, 2109 (**1954**).
48. Capon et Chapman, *J. Chem. Soc.*, 600 (**1957**).
49. Pogorzelski, *Chem. Zentralbl.*, **I**, 797 (1905).
50. Swain et Langsdorf, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 2813 (1951).
51. Baker, *J. Chem. Soc.*, 1448 (**1936**).
52. Olivier et Weber, *Rec. Tr. Chim.*, **53**, 869 (1934).
53. Hine, « *Physical Organic Chemistry* », page 149 ; Mc Graw-Hill, New-York (1956).
54. Prévost, « *Précis de Chimie Organique Générale* », page 109 ; Dunod, Paris (1960).
55. Vène, « *Chimie Organique Générale* », pages 161 et 179 ; Masson, Paris (1957).
56. Prévost, « *Nucleus* », mars-avril 1960, page 90 ; Dunod, Paris (1960).
57. Pétrenko-Kritchenko et Opotsky, *Ber.*, **59**, 2131 (1926).
58. Ingold, « *Structure and Mechanism in Organic Chemistry* » ; Cornell Univ. Press, New-York (1953) ;
    a) page 310,
    b) page 330.
59. Moelwyn-Hugues, « *Physical Chemistry* », page 530 ; Pergamon Press, Londres (1961).

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

LA DETERMINATION DES STRUCTURES MOLECULAIRES PAR LES MOMENTS DIPOLAIRES

Vu,
Le Président de la Thèse,
J. VENE.

Vu,
Le Directeur de Thèse,
J. VENE.

Vu et Approuvé,
RENNES, le 28 septembre 1962.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Y. MARTIN.

Vu et permis d'imprimer,
RENNES, le 29 septembre 1962.
Le Recteur de l'Académie de RENNES,
H. LE MOAL.

ACHEVÉ D'IMPRIMER
LE 19 OCTOBRE 1962
SUR LES PRESSES DE
L'IMPRIMERIE BECDELIÈVRE
A RENNES

Dépôt légal : 4e trimestre 1962